

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POLICLINIQUE DE MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur Eric MARTIN

Contribution
à l'étude de l'action de l'adrénaline
sur le métabolisme
des hydrates de carbone

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Marcel JENNY
de Homberg (Berne)

Thèse n° 2559

GENÈVE
IMPRIMERIE KUNDIG
1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552321_0038

Contribution
à l'étude de l'action de l'adrénaline
sur le métabolisme
des hydrates de carbone

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Marcel JENNY
de Homberg (Berne)

Thèse n° 2559



GENÈVE
IMPRIMERIE KUNDIG
1958

La Faculté de médecine, sur le préavis de M. le professeur Eric Martin, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 mars 1958.

Le Doyen:

ERIC MARTIN.

A mes parents

A ma femme

Nous prions M. le professeur Eric Martin, directeur de la Polyclinique universitaire de Médecine, de trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée. Nous le remercions sincèrement de nous avoir inspiré le sujet de ce travail et d'en avoir accepté la direction.

Notre gratitude va également à M. le Dr Bernard Courvoisier, médecin-adjoint de la Polyclinique universitaire de Médecine, qui a eu l'obligeance de nous conseiller et de revoir cette étude, et à M. le Dr G. Zahnd, que nous remercions pour son aide très amicale.

INTRODUCTION

Agée de 70 ans, M^{lle} A. R. présentait depuis sa cinquantième année un diabète instable, qui lui avait causé beaucoup d'ennuis. Toujours délicate de santé, elle avait déjà souffert entre 27 et 30 ans d'une affection probablement tuberculeuse du genou, d'une péritonite et d'une pleurésie, puis avait subi pour un fibrome une hystérectomie totale.

Diabétique, elle fit plusieurs séjours hospitaliers pour des comas hypoglycémiques, alors qu'elle ne recevait que de petites quantités d'insuline; sa grande asthénie, son hypersensibilité insuliniennne, avaient fait soupçonner une insuffisance surrénalienne; cependant une stéroïdémie normale, une stéroïdurie variable et un

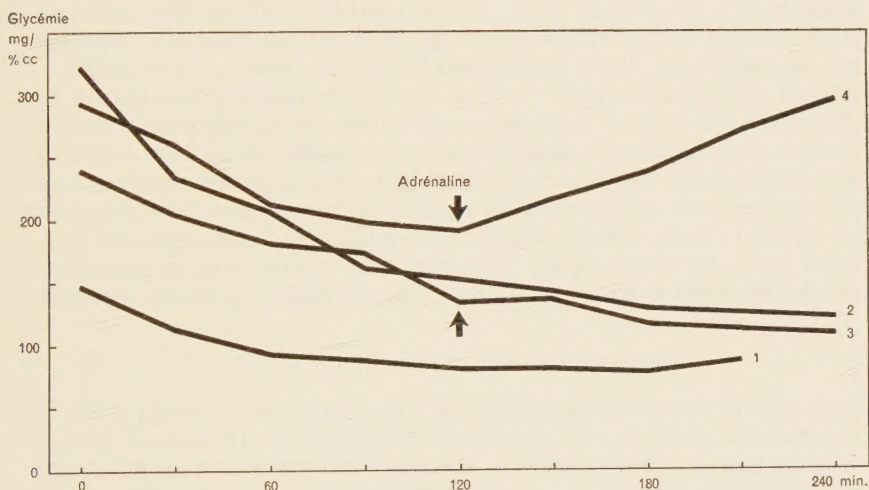


FIG. 1.

Courbes de la réaction à l'insuline et à l'adrénaline de M^{lle} A. R.

1. Hypoglycémie provoquée avec 8 unités d'insuline ordinaire i.-v.
2. Hypoglycémie provoquée avec 8 unités d'insuline ordinaire i.-v.
3. Hypoglycémie provoquée à l'insuline et injection sous-cutanée de 0,5 mg d'adrénaline 2 heures plus tard.
4. Même épreuve que la précédente, mais la patiente recevait depuis 7 jours 100 mg de cortisone par jour.

abaissement satisfaisant des éosinophiles au test de Thorn devaient infirmer ce diagnostic; on retint alors celui d'hypopituitarisme. Elle mourut à 70 ans, à la suite d'une infection intercurrente compliquée d'œdème pulmonaire; l'autopsie et des examens histologiques ne permirent pas de trouver des modifications pathologiques des glandes endocrines.

Elle avait donc présenté une grande sensibilité à l'insuline, alors que l'injection d'adrénaline n'entraînait aucune variation de la glycémie; l'instauration d'un traitement stéroïdien avait ramené, entre autres, une hyperglycémie physiologique à l'adrénaline (fig. 1).

Intrigué par le rapport entre le traitement stéroïdien et la réapparition d'une réponse à l'adrénaline, fait déjà souvent signalé, nous nous sommes intéressé à l'action de l'adrénaline et au rôle des stéroïdes dans cette réponse. Alors que cette hormone est connue depuis un siècle, que l'on possède des idées précises sur son action, nous avons constaté que plusieurs hypothèses restent encore sans confirmation. Nous désirons rappeler dans cette étude les principaux travaux qui lui furent consacrés et faire part de quelques expériences personnelles.



CHAPITRE PREMIER

MÉCANISME D'ACTION DE L'ADRÉNALINE

C'est en 1856 que Colin mit en évidence un constituant particulier du tissu chromaffine, agissant sur la circulation sanguine; Abel et Crawford parvinrent en 1897 à isoler ce principe actif de la médullo-surrénale sous la forme d'un dérivé benzoylé; l'adrénaline fut ainsi la première hormone du système endocrinien à être purifiée. Puis en 1901 Takamine, par une méthode simple, réussit à l'obtenir à l'état cristallisé. Ce furent Stolz et Dakin qui en réussirent la synthèse en 1905. Par la suite, on constata que le produit lévogyre était plus actif que le dextrogyre, soit sur la circulation sanguine, soit sur le métabolisme des hydrates de carbone; d'autre part, la noradrénaline, autre hormone produite par le tissu chromaffine, chimiquement très proche de l'adrénaline (absence d'un groupe méthyl), est moins active sur ce métabolisme.

Très tôt on découvrit que l'adrénaline avait une influence sur la régulation glucidique, puisqu'en 1901 Blum remarquait l'apparition d'une glycosurie après son injection. C'est l'expérience de Cannon, McIver et Bliss qui ouvrit la série des recherches concernant le mécanisme d'action de cette hormone sur les hydrates de carbone: ils montrèrent que l'injection d'insuline déclenchait par son hypoglycémie une sécrétion d'adrénaline; pour mettre en évidence la production de l'hormone, ils se servirent d'un cœur dénervé de chat, réagissant par une tachycardie à l'hypoglycémie.

1. LA GLYCOGÉNOLYSE HÉPATIQUE

L'apparition de glycosurie et l'augmentation de la glycémie à jeun après l'injection d'adrénaline furent la cause de nombreuses expériences sur différents animaux. Lesser démontra que la perfusion d'un foie de grenouille avec une solution physiologique additionnée d'adrénaline provoquait une nette augmentation de l'élimination du glucose. Plusieurs auteurs, en particulier Cori, confirmèrent le résultat de cette expérience. La preuve que l'hyperglycémie provenait d'une libération de glucose par le foie fut fournie par Mann et Magath, qui montrèrent que l'ablation du foie empêche toute augmentation de la glycémie. Il apparaissait ainsi évident que le glycogène hépatique représentait le point

d'attaque de l'adrénaline, qui déclenchait une glycogénolyse responsable de l'hyperglycémie et de la glycosurie.

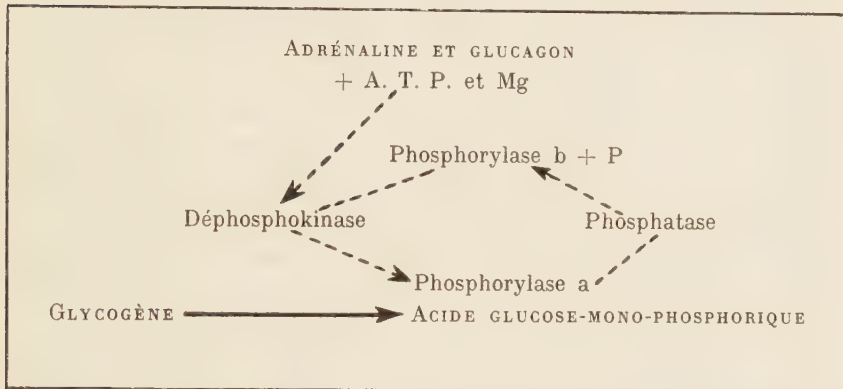
Si cette preuve semblait bien établie *in vitro* et sur des fragments d'organes isolés, elle l'était moins *in vivo*. Il est évidemment difficile de mettre en évidence une réaction, aussi simple soit-elle, dans un organisme complexe, comme l'animal ou l'homme, dans lequel un produit même banal est le résultat de réactions déterminées par des facteurs parfois connus, souvent inconnus, dont l'équilibre varie constamment et dont l'influence n'est pas constante ! Ainsi Cori-Cori et Eadie démontrèrent sur l'animal que l'adrénaline à petites doses augmente au contraire le glycogène hépatique, alors que de fortes doses, non physiologiques, diminuent cette réserve glucidique. De plus l'injection continue d'adrénaline pendant plusieurs heures, après avoir provoqué une diminution du glycogène hépatique, était accompagnée d'une augmentation de cette réserve d'hydrates de carbone (Stetten et Klein); cette néoformation de glycogène se faisait probablement à partir de l'acide lactique sanguin.

Ces résultats apparemment contradictoires expliquent peut-être la difficulté que l'on rencontre chez l'homme à mettre en évidence l'action de l'adrénaline, alors que *in vitro* tout le mécanisme paraît clairement établi. Hildes, Sherlock et coll. tentèrent de confirmer chez l'homme les résultats de laboratoire; effectuant des biopsies hépatiques avant et pendant l'infusion d'adrénaline, ils observèrent une légère diminution du glycogène hépatique chez le sujet normal; bien que les diabétiques aient répondu à l'adrénaline par des variations modestes de leur glycémie, on n'est pas parvenu chez eux à mettre en évidence une carence en glycogène hépatique, un épuisement de cette réserve, pouvant expliquer la mauvaise réponse du foie. Le prélèvement d'un petit fragment de parenchyme hépatique et son examen ne permettent naturellement pas d'évaluer avec exactitude l'importance de la transformation du glycogène dans le foie. Conscients de cette imperfection, Bearn, Sherlock et coll. ont repris cette épreuve en se servant du cathétérisme d'une veine hépatique pour apprécier la réponse du foie à l'infusion d'adrénaline; ils mesurèrent ainsi le débit sanguin hépatique, la glycémie et l'acide lactique; ils confirmèrent ce qu'avait déjà montré Bradley en 1946, que l'hormone augmente le débit sanguin hépatique, mais aussi le glucose veineux hépatique, l'acide lactique et la consommation splanchnique d'oxygène; ils admirent que l'hyperglycémie veineuse était due à la glycogénolyse hépatique, alors que l'augmentation de la consommation d'oxygène provenait de la transformation de l'acide lactique dans le foie.

Habitué à travailler *in vitro*, Cori, Sutherland et Wosilait, poursuivent depuis plusieurs années la recherche du point d'impact

de l'adrénaline sur la glycogénolyse. Avec la découverte du facteur hyperglycémiant, ou glucagon, le problème de l'hyperglycémie hépatique s'est posé avec une nouvelle acuité; ainsi depuis une dizaine d'années, de nombreuses recherches ont été consacrées à l'action de cette hormone, et parallèlement à l'adrénaline. Sutherland et Cori montrèrent en 1951 sur des coupes de foie de rat que l'adrénaline (et le glucagon) active la phosphorylase qui transforme le glycogène en acide glucose-mono-phosphorique. Il existe en effet dans le foie deux phosphorylases (*a* et *b*), l'une active, *a*, l'autre

TABLEAU I. — *Schéma du mécanisme de la glycogénolyse hépatique sous l'action de l'adrénaline et du glucagon.*



inactive, *b*. L'adrénaline et le glucagon *in vitro* provoquent la transformation rapide de la forme inactive en forme active; de même il existe un enzyme d'inactivation spécifique, qui transforme la phosphorylase *a* en *b* (Sutherland et Cori, 1956); cet enzyme paraît être une phosphatase. Ces auteurs poursuivirent leurs expériences avec des extraits purs d'enzymes obtenus à partir du foie de chien. Ils montrèrent ainsi que l'inactivation de la phosphorylase libère du phosphore inorganique; on peut donc dire que la forme inactive est une déphosphophosphorylase; inversement la réactivation de ce dernier enzyme nécessite du phosphore inorganique, ce qui fut prouvé par l'intégration de phosphore radioactif dans la phosphorylase.

Les mêmes auteurs ont encore réussi à isoler et à purifier un enzyme hépatique capable de convertir la déphosphophosphorylase en phosphorylase, ceci en présence d'A.T.P. et de ions Mg; ils l'ont nommé la déphosphophosphorylase-kinase hépatique, ou plus simplement la déphosphokinase. Il semble maintenant que l'adrénaline et le glucagon stimulent une étape de l'activation de cette déphosphokinase.

Ainsi l'action de l'adrénaline sur la glycogénolyse hépatique a été bien prouvée *in vitro*; le mécanisme intime de cette réaction paraît être une activation de la déphosphokinase, mais de nouvelles recherches ne feront-elles pas découvrir encore d'autres réactions enzymatiques ? Chez l'homme, l'adrénaline libère une quantité assez appréciable de glucose à partir du foie: on pense que c'est le résultat de la glycogénolyse hépatique qui se produit au début de l'action de l'adrénaline, alors que la surcharge prolongée de l'hormone est suivie d'une augmentation du glycogène dans le foie.

2. LA GLYCOGÉNOLYSE MUSCULAIRE

Vu le rôle important du glycogène dans le métabolisme musculaire, on ne devait pas tarder à s'intéresser à l'action de l'adrénaline sur ce dépôt glucidique; d'autant plus qu'il était déjà bien connu que l'adrénaline augmente la consommation d'oxygène. Cori publia plusieurs travaux soulignant le parallélisme entre l'hyperglycémie, l'augmentation de l'acide lactique et la diminution du glycogène musculaire (1931, 1940). Même des infusions prolongées d'adrénaline étaient suivies d'une diminution régulière du glycogène musculaire (Stetten). Une autre preuve de ce mécanisme glycogénolytique est l'augmentation de l'acide glucose-mono-phosphorique, sous l'influence de l'adrénaline et de l'insuline (provoquant directement la sécrétion d'adrénaline) (Cori-Cori, 1932, 1933).

Des recherches *in vitro* et sur du muscle isolé, ont permis de prouver l'existence d'un système enzymatique musculaire analogue à celui du foie (Cori et Green); par la suite, Keller et Cori ont isolé l'enzyme d'inactivation du muscle (phosphorylase-rupturing enzym), de même que Fisher et Krebs. Chez l'homme, Hildes, dans l'épreuve citée plus haut, a pratiqué des biopsies musculaires, parallèlement aux prélèvements de fragments hépatiques. Alors que l'infusion d'adrénaline était de 60 minutes, les auteurs ont toujours constaté une diminution du glycogène musculaire pendant les trente premières minutes, par contre, pendant la deuxième moitié de l'infusion, la teneur en glycogène musculaire était très variable d'un sujet à l'autre; ces résultats ne pouvaient être mis en rapport avec les variations de l'acide lactique sanguin, dont les valeurs maximum étaient atteintes à des moments différents suivant les patients. Chez les diabétiques, les modifications du glycogène musculaire et de l'acide lactique furent pratiquement identiques à celles des sujets normaux. Bearn et coll. dans leurs expériences avec cathétérisme d'une veine hépatique, constatèrent que l'acide lactique est toujours plus élevé dans le sang veineux périphérique que dans les veines hépatiques, soit au repos, soit lors d'une épreuve à l'adrénaline.

Ainsi on constate que l'hyperglycémie à l'adrénaline n'est pas due directement aux modifications métaboliques musculaires, mais que celles-ci jouent un rôle important dans le métabolisme des hydrates de carbone au niveau du foie, par l'abondance des produits intermédiaires qu'elles déversent dans la circulation sanguine.

3. L'ASSIMILATION PÉRIPHÉRIQUE DU GLUCOSE

A côté de la glycogénolyse hépatique et musculaire, il est classique d'admettre que l'adrénaline provoque encore une diminution de l'utilisation périphérique du glucose, c'est-à-dire une restriction de l'assimilation cellulaire de ce produit. Cette assimilation périphérique se mesure simplement par la différence de la glycémie artérielle et de la glycémie veineuse. Lors d'une surcharge en glucose par exemple, cette différence augmente, l'hyperglycémie simple entraînant une assimilation cellulaire plus importante.

La démonstration de cette action de l'adrénaline n'est pas facile, car l'hyperglycémie qu'elle provoque reste, à des doses physiologiques, très modeste; sur des variations peu importantes il est difficile de faire encore une différence appréciable entre le sang veineux et artériel. Cette difficulté explique les résultats très divers, voire contradictoires, obtenus par plusieurs auteurs.

Ainsi, en 1915 déjà, Wilenko avait montré sur l'animal que le muscle cardiaque consommait moins d'oxygène après une injection sous-cutanée d'adrénaline. Wiechman en 1927 constata une diminution de la différence artério-veineuse des glycémies chez des sujets sains lors de surcharges de glucose combinées à l'injection d'adrénaline; cette expérience fut confirmée par Cori (1928). Soskin en 1934 combattit cette théorie d'action de l'adrénaline en affirmant qu'il était impossible de prouver une diminution de l'utilisation du glucose dans le muscle, puis Himsworth et McNair par une technique différente, conclurent que, non seulement l'adrénaline ne produisait pas de diminution de l'assimilation périphérique, mais qu'elle augmentait encore le taux d'utilisation extra-hépatique du glucose. Plus récemment, Somogyi, dans une étude expérimentale très détaillée sur la différence artério-veineuse sous l'effet de différentes hormones, a confirmé par des épreuves indirectes cette diminution de l'assimilation périphérique, attribuable à l'adrénaline. Il est bien connu que l'insuline augmente cette consommation de glucose dans les tissus, mais quelques auteurs ont observé des résultats paradoxaux, soit une diminution de la différence artério-veineuse après l'injection d'insuline. On a admis que cette diminution était due aux facteurs antagonistes de l'insuline, en particulier à l'adrénaline. En effet, on sait depuis Cannon que l'abaissement de la glycémie au-dessous de sa valeur physio-

logique entraîne une sécrétion d'adrénaline. Somogyi a montré que cette baisse de l'assimilation périphérique à la suite d'insuline, n'intervenait qu'à partir d'une glycémie voisine de la normale; chez un sujet volontairement maintenu à une glycémie élevée, l'insuline augmente l'utilisation tissulaire, la différence artérioveineuse des glycémies est alors considérable, puis lorsque la glycémie

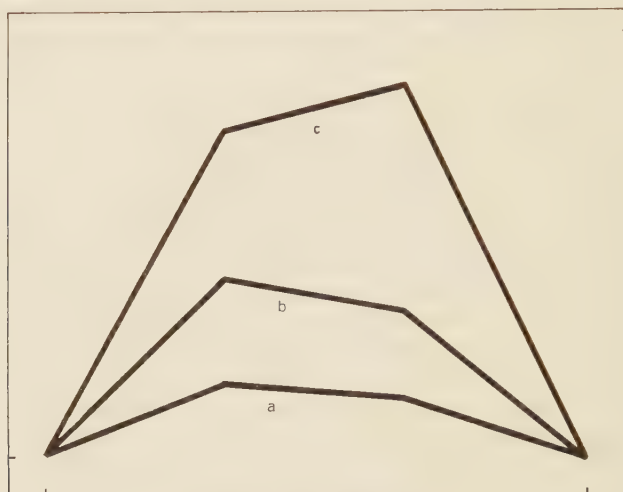


FIG. 2.

Représentation schématique des résultats obtenus par Somogyi.

- a) Hyperglycémie provoquée par l'adrénaline.
- b) Hyperglycémie par surcharge de glucose.
- c) Hyperglycémie par surcharge de glucose, combinée à l'injection d'adrénaline.

mie s'abaisse à 80 mg % cc environ, cette différence se réduit très nettement (1948). Il est donc probable que cette diminution appréciable est due à l'intervention de facteurs s'opposant à l'hypoglycémie.

La technique suivante est encore plus démonstrative: une surcharge de glucose produit toujours une augmentation de la différence artérioveineuse, mais la surcharge combinée à l'injection d'adrénaline, réduit considérablement, presque complètement, cet écart. Fait encore plus intéressant, l'hyperglycémie provoquée par la surcharge de glucose additionnée d'adrénaline est plus importante et plus tardive que l'augmentation par le glucose seul; Somogyi a ainsi montré que la surface déterminée par la courbe glucose-adrénaline était bien plus grande que la somme

des surfaces de la surcharge au glucose et de l'épreuve à l'adrénaline seule (fig. 2). Cette différence de surface et l'installation plus tardive du sommet de la courbe seraient attribuables au manque d'assimilation périphérique du glucose (1950, 1951).

Convaincu de la grande influence sur le métabolisme des hydrates de carbone de cette inhibition de l'assimilation périphérique du glucose, le même auteur a émis l'hypothèse que l'hyperglycémie provoquée par l'adrénaline pouvait être due simplement à cette carence d'utilisation, la glycogénolyse n'étant pas du tout nécessaire pour expliquer l'augmentation de la glycémie. En effet la glycémie hépatique peut être modifiée de deux façons: 1. par la glycogénolyse ou par la formation de glucose par le foie, 2. par la non-utilisation du glucose arrivant au foie. Puisque le système enzymatique des tissus périphériques paraît être analogue à celui du foie, il serait logique de conclure qu'une diminution de l'assimilation extra-hépatique sous l'influence de l'adrénaline est aussi accompagnée d'une diminution de l'utilisation du glucose par le parenchyme hépatique! Ainsi l'hyperglycémie de l'adrénaline serait entièrement, ou presque, provoquée par la diminution de l'assimilation cellulaire du glucose! Nous sommes suffisamment convaincu par les faits cités à propos de la glycogénolyse hépatique, pour penser que, contrairement à cette hypothèse, l'hyperglycémie provient de la libération du glucose par le foie lui-même; on peut toutefois admettre que la glycogénolyse hépatique est assez discrète et que l'inhibition de l'assimilation cellulaire du glucose sous adrénaline suffit à maintenir une hyperglycémie modérée.

En analysant tous ces effets de l'adrénaline sur le métabolisme glucidique, il faut tout de même se rappeler que cette hormone n'est sécrétée que dans des conditions particulières, pendant un temps probablement limité et que son action métabolique est associée à des effets circulatoires encore plus importants. L'adrénaline n'est qu'une hormone auxiliaire dans la régulation de la glycémie chez l'homme et chez l'animal, les variations glucidiques qu'elle entraîne physiologiquement sont discrètes et ne nécessitent que le fonctionnement assez limité des trois facteurs que nous avons cités: la glycogénolyse hépatique, la glycogénolyse musculaire et la diminution de l'assimilation périphérique.

4. LES VARIATIONS DU PHOSPHORE INORGANIQUE SÉRIQUE

Vu l'importance du phosphore dans le métabolisme des hydrates de carbone, on s'est beaucoup intéressé aux variations sériques de cet élément lors de l'assimilation du glucose. Alors que Fiske en 1921, Elias et Weiss en 1922, avaient déjà constaté des modifications de la phosphorémie et de la phosphaturie lors de l'utili-

sation du glucose, c'est Harrop et Bénédict qui montrèrent que l'insuline provoque une chute du phosphore sérique et de la kaliémie, en même temps que de l'hypoglycémie. Sokhey et Allan, par une administration de glucose obtinrent aussi une baisse du phosphore sanguin. En 1925 Bolliger et Hartmann publièrent leurs constatations concernant les modifications de la phosphorémie lors de surcharges intra-veineuses de glucose chez l'homme et chez le chien, chez le sujet normal et le diabétique. D'autres travaux de Barrenschéen, McCullagh et Van Alstine arrivèrent à des conclusions analogues, c'est-à-dire que le phosphore était indispensable à l'assimilation du glucose, ce que l'on constatait sous forme d'une diminution de la phosphorémie. Pollack et Bollman, en perfusant avec du glucose et du phosphore le membre postérieur d'un chien, observèrent une diminution du phosphore inorganique, alors qu'ils n'obtinrent aucune baisse en perfusant le foie isolé du même animal; on en conclut que l'abaissement de la phosphorémie inorganique était en rapport avec l'assimilation du glucose dans la musculature. Cori compléta encore ces recherches en montrant que l'adrénaline, outre l'insuline et le glucose, provoquait aussi une baisse du phosphore sérique, alors que l'action des deux hormones était accompagnée d'une augmentation de la teneur en acide glucose-mono-phosphorique. Soskine, Levine et Hechter publièrent en 1946 le résultat d'expériences faites sur 75 chiens normaux, surrénalectomisés et pancréatectomisés, pour montrer l'agent responsable de la baisse du phosphore. Alors que l'insuline provoquait une baisse dans les trois catégories d'animaux, l'adrénaline et le glucose n'avaient cette action que chez le normal et le surrénalectomisé. Le pancréas paraissait donc indispensable à l'obtention d'une chute du phosphore inorganique sérique. L'insuline produisait une baisse du phosphore chez le surrénalectomisé, mais aucune augmentation de la teneur musculaire en acide glucose-mono-phosphorique. Les auteurs de ce travail concluaient que l'adrénaline provoque une baisse du phosphore par sécrétion réflexe d'insuline et une augmentation de l'acide glucose-mono-phosphorique par transformation du glycogène musculaire; l'insuline abaissait le phosphore et augmentait l'acide glucose-mono-phosphorique par sécrétion réflexe d'adrénaline. Il y eut ensuite de nombreuses publications basées sur la diminution de l'assimilation périphérique du glucose en fonction des variations du phosphore inorganique sérique. Forsham et Thorn en 1949, soumirent des sujets normaux, des diabétiques et des patients souffrant d'affections hépatiques, à une surcharge intra-veineuse de glucose; ils tentèrent de distinguer par les variations du phosphore inorganique sérique les courbes normales, de celles de type diabétique ou signant une souffrance hépatique. D'après d'autres travaux plus récents, il ne semble

pas que l'on puisse faire une distinction suffisamment précise entre les différents types de courbes phosphoriques (Kritzer, Shrifter et Demetriou).

Alors qu'Ingbar avait obtenu une augmentation de la phosphaturie sous l'effet de l'ACTH et des cortico-stéroïdes, Persky et coll. soumièrent des sujets normaux à des infusions d'hydrocortisone pour étudier les modifications de l'utilisation périphérique du glucose en fonction des variations de la phosphorémie; alors que la glycémie n'était pas modifiée, le phosphore inorganique sérique s'abaissa très nettement; ils conclurent d'après ce résultat que la cortisone provoque une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, ce qui était contraire à l'opinion généralement admise (on admet plutôt qu'il se produit une diminution de cette assimilation sous l'effet des cortico-stéroïdes). Les auteurs ajoutèrent qu'il était possible que dans cette surcharge brusque d'autres facteurs interviennent, qui altèrent la réponse de la phosphorémie.

On peut conclure de ces différents travaux que la baisse du phosphore inorganique sérique est en rapport avec la transformation métabolique du glucose; l'insuline provoquerait cette baisse en stimulant l'assimilation du glucose.

D'autre part, Sutherland, Wosilait et Cori, dans leurs travaux sur l'activation de la phosphorylase par l'adrénaline, pour déclencher la transformation du glycogène en ester de Cori, ont constaté que cette réaction absorbe du phosphore inorganique sérique; ils l'ont prouvé, comme nous l'avons cité plus haut, avec du phosphore radio-actif.

Nous pensons donc que les variations du phosphore inorganique sérique sont le reflet de l'assimilation du glucose par les tissus, mais d'autres réactions, comme la glycogénolyse, hépatique et musculaire, utilisent aussi ce phosphore; on ne peut donc pas prétendre que l'abaissement du phosphore inorganique dans le sang soit uniquement un signe fidèle de l'assimilation du glucose.

5. VARIATIONS DE LA KALIÉMIE

Il est clairement établi que l'adrénaline, comme l'insuline, provoque une diminution de la kaliémie; cette baisse serait en rapport avec la mobilisation du glucose; la surcharge de glucose montre également des baisses de la kaliémie, comparables chez le normal et chez le diabétique; on n'a pas encore trouvé d'explication satisfaisante à ce mécanisme (Martin, Wilson et coll., Gundersen et coll.). Nous n'avons pas l'intention de discuter ici les variations sériques de cet élément.

CHAPITRE II

RAPPORTS DE L'ADRÉNALINE AVEC LES HORMONES HYPOPHYSAIRES ET CORTICO-SURRÉNALIENNES

Nous avons constaté dans le chapitre précédent que la glycogénolyse hépatique, la glycogénolyse musculaire et la diminution de l'assimilation périphérique du glucose expliquent l'effet de l'adrénaline sur les hydrates de carbone; nous avons prétendu que cette hormone jouait plutôt un rôle « auxiliaire » dans la régulation de ce métabolisme; nous justifierons cette affirmation dans ce chapitre.

Après Cannon, on a longtemps admis que l'adrénaline freinait l'hypoglycémie induite par l'insuline, que sa sécrétion était déclenchée par l'abaissement de la glycémie au-dessous d'une certaine valeur; depuis une dizaine d'années, on s'est intéressé au rôle de l'adrénaline en fonction des autres hormones de glandes endocrines influençant la glycémie. Cannon avait déjà remarqué que l'insuline avait une action plus prononcée chez les animaux surrénalectomisés; cette constatation a été contrôlée maintes fois depuis lors, pour être attribuée au manque de facteurs anti-insuliniens, les cortico-stéroïdes d'une part, l'adrénaline d'autre part.

Avec la découverte des gluco-corticoïdes et de leur action sur les hydrates de carbone, sur la formation du glycogène hépatique en particulier, on s'est demandé si la glycogénopexie hépatique survenant lors d'infusions d'adrénaline prolongées, n'était pas due aux hormones cortico-surrénaliennes, sécrétées par l'intermédiaire de l'hypophyse sous l'effet de l'adrénaline. Vogt et Long affirmèrent en 1944 et 1945 que l'injection d'adrénaline déclenchait la sécrétion de gluco-corticoïdes. Il devenait donc intéressant de déterminer quelle était la part respective des hormones corticales et médullaires de la surrénale. Cette recherche est à l'origine de nombreux travaux effectués sur des animaux normaux, ou privés de surrénales et d'hypophyse, puis sur l'homme à la suite de surrénalectomie et d'hypophysectomie pour cancer incurable.

Winternitz a constaté chez le rat normal que la perte de glycogène musculaire sous l'action de l'adrénaline, était compensée par le gain de glycogène hépatique; par contre chez le rat surrénalectomisé, la glycogénolyse musculaire était deux fois plus

importante, alors qu'il ne se produisait aucune augmentation du glycogène hépatique. Il pensait avec Kerppola que les glucocorticoïdes freinaient la phosphorylation, accélérée par l'adrénaline, d'où une glycogénolyse plus importante en l'absence de surrénales.

La certitude que l'adrénaline provoquait la sécrétion d'hormones cortico-surrénaliennes avait incité Recant à mettre au point un test d'exploration fonctionnelle des surrénales en appréciant l'éosinopénie provoquée par l'adrénaline; Thorn et Forsham avaient reconnu la validité de cette épreuve dans leur ensemble de tests sur la fonction surrénalienne. Mais des doutes apparurent sur la valeur de cet examen lorsque des patients ayant subi une surrénalectomie bilatérale présentèrent une chute absolument normale des éosinophiles. Cela incita Muehrcke, puis Henry, à refaire systématiquement l'épreuve chez les surrénalectomisés; ils observèrent ainsi que l'adrénaline peut provoquer une éosinopénie normale sans surrénales, mais que pour obtenir cette réponse un traitement stéroïdien compensateur est indispensable. L'hypothèse que l'adrénaline, malgré une chute normale des éosinophiles, ne déclenchait pas de décharge cortico-surrénalienne fut ensuite confirmée par Ely et Labhart, qui dosèrent les stéroïdes sanguins à la suite de l'injection d'adrénaline; Hunter en 1955 confirma encore que l'éosinopénie à l'adrénaline se faisait sans augmentation des cortico-stéroïdes.

Devant ces faits, constatés chez l'homme, il faut bien se rendre à l'évidence et admettre que l'adrénaline n'augmente pas la sécrétion d'hormones corticales; mais il existe tout de même un synergisme entre les deux groupes d'hormones, puisque la carence en glucocorticoïdes rend l'adrénaline partiellement inefficace. Il n'est pas possible de comparer le mécanisme de l'éosinopénie à celui de l'hyperglycémie déclenchée par l'adrénaline, mais on peut retenir de ces expériences, pour résoudre le problème qui nous intéresse, l'absence d'augmentation de glucocorticoïdes en réponse à l'adrénaline; on est ainsi en droit de dire que ce n'est pas par une augmentation de ces hormones cortico-surrénaliennes que se fait l'hyperglycémie de l'adrénaline.

Reprenant une étude systématique de l'influence de l'axe hypophyso-surrénalien sur le métabolisme des hydrates de carbone, De Bodo a fait un travail remarquable, sur des chiens normaux, hypophysectomisés ou surrénalectomisés: l'injection d'adrénaline sous-cutanée chez le chien surrénalectomisé provoque une modification extrêmement discrète de la glycémie (alors que le phosphore inorganique sérique s'abaisse de façon appréciable, d'après Soskin); cette réponse est rendue normale par un traitement minimum de cortisone; le chien hypophysectomisé ne répond

pratiquement pas à l'adrénaline, alors que la teneur en glycogène hépatique n'est nullement diminuée; l'addition d'ACTH chez cet animal fournit une réponse à l'adrénaline meilleure que chez le normal. Des épreuves d'hypoglycémie provoquée à l'insuline et de surcharge de glucose montraient chez le surrenalectomisé et chez l'hypophysectomisé des modifications très importantes (en particulier une grande sensibilité à l'insuline, et une réaction hypoglycémique secondaire très importante). Ces altérations ont été entièrement corrigées soit par la cortisone, soit par l'ACTH, soit par l'association hormone de croissance-cortisone. Il est donc intéressant de constater dans ce travail que même en l'absence d'adrénaline, ces différentes épreuves se sont révélées normales; dans l'épreuve d'hypoglycémie provoquée en particulier, l'hypoglycémie s'est corrigée tout à fait normalement.

Comparativement, Bearn et coll. ont mesuré chez l'homme la réponse du foie à l'insuline d'une part, et à l'adrénaline d'autre part, par le cathétérisme d'une veine hépatique; alors que l'adrénaline provoque une augmentation immédiate du débit sanguin hépatique, l'insuline n'est suivie qu'après 20 à 30 minutes d'une augmentation du débit sanguin correspondant à une sécrétion réflexe d'adrénaline; à ce moment-là, l'hypoglycémie à l'insuline est déjà en régression; il semble donc qu'avant même l'intervention de l'adrénaline, il y a un autre mécanisme qui corrige la baisse glycémique. Pour illustrer encore mieux le caractère « facultatif » de l'adrénaline, De Bodo a soumis à un effort musculaire assez important des chiens normaux et des chiens surrenalectomisés; la glycémie fut maintenue à une valeur normale pendant l'épreuve dans les deux catégories d'animaux; de plus, le calcul de la consommation d'oxygène a révélé que l'animal surrenalectomisé avait pu tirer autant d'énergie de ses hydrates de carbone que l'animal normal. De Bodo a ainsi montré que sans adrénaline, il est possible de mobiliser du glycogène hépatique et musculaire, même lors d'un effort musculaire; on est alors bien en droit de parler d'un rôle « auxiliaire » de l'adrénaline. Ces modifications glucidiques sans intervention de l'adrénaline confirment les résultats de Bearn, chez l'homme. Il est ainsi clairement établi que cette hormone n'est pas nécessaire au maintien d'une glycémie normale; par contre son injection sous-cutanée ne provoque une hyperglycémie qu'en présence de gluco-corticoïdes, sans entraîner une augmentation de la sécrétion de ces derniers (qui ne sont donc pas responsables directement de l'hyperglycémie). L'adrénaline provoque chez le surrenalectomisé une glycogénolyse musculaire, une augmentation de l'acide lactique dans le sang, une baisse du phosphore inorganique sérique, mais aucune augmentation de la glycémie. Il est donc probable que la carence en gluco-corticoïdes inhibe soit la diminu-

tion de l'utilisation périphérique, soit la glycogénolyse hépatique initiale. Nous aurions bien aimé résoudre l'un de ces problèmes, celui de savoir si en l'absence de stéroïdes, l'adrénaline n'a pas d'action sur l'utilisation périphérique; il aurait été intéressant de faire ce contrôle chez des surrénalectomisés, mais vu le petit nombre de tels sujets, nous avons décidé d'examiner si la surcharge en glucocorticoïdes pouvait avoir une influence sur l'action de l'adrénaline à la périphérie.

Il est difficile d'apprécier objectivement les conséquences de cette surcharge stéroïdienne; suivant la quantité et la durée de l'administration de ces hormones, les réactions métaboliques peuvent être très variables. Avec de petites quantités de cortico-stéroïdes on observe des différences considérables du comportement métabolique d'un sujet à l'autre, avec de fortes doses on obtient presque toujours une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone pendant les premiers jours du traitement; un véritable diabète, le diabète « stéroïdien » pourrait même se développer; il est réversible, passager et possède des caractères bien déterminés qui le distinguent du diabète habituel et dont nous ne voulons pas parler ici (Bastenie). La nature du corticoïde servant à la surcharge joue aussi un rôle important; de toutes les hormones isolées de la surrénale, l'hydrocortisone est la plus active sur le métabolisme glucidique, d'avantage même que la cortisone, alors que les autres hormones cortico-surrénaliennes n'ont que peu ou pas d'action sur ce métabolisme; par contre, certains produits synthétiques sont encore plus actifs; la delta-cortisone est 4 fois plus active que la cortisone, la 9-alpha-fluorohydrocortisone 13 fois et la delta-9-fluorohydrocortisone 50 fois (ce chiffre est discuté !) plus actives que l'hydrocortisone.

Ainsi l'effet de la surcharge dépend de plusieurs facteurs: 1. de la nature et de la dose du glucocorticoïde utilisé; 2. de la durée de l'administration du produit; 3. du sujet recevant le traitement. Il n'est malheureusement pas possible de prévoir comment chaque sujet réagira, comment se comportera son métabolisme hydrocarboné dans le temps. Pour tenter de surmonter ces difficultés, nous avons utilisé deux groupes de sujets: un premier groupe de patients recevant depuis plusieurs semaines des stéroïdes à des fins thérapeutiques, et un second groupe de sujets normaux que nous avons soumis à une surcharge momentanée de delta-cortisone, comme l'a effectué Fajans, dans son test servant à examiner les parents sains de diabétiques, pour « prévoir » les sujets porteurs d'un diabète encore latent.

CHAPITRE III

EXPÉRIENCES PERSONNELLES

La participation des hormones cortico-surréaliennes à l'action de l'adrénaline a été prouvée par les expériences précitées. Il existe un synergisme entre les deux hormones pour permettre la glyco-génolyse hépatique et la diminution de l'assimilation périphérique. Ce travail étudie les modifications de l'utilisation périphérique du glucose sous adrénaline chez des sujets normaux, des diabétiques et des patients recevant des gluco-corticoïdes. Pour examiner les modifications de l'assimilation périphérique, nous nous basons sur les variations du phosphore inorganique sérique, mais nous pensons d'emblée, contrairement aux opinions citées plus haut, que cet élément n'exprime pas fidèlement par ses fluctuations sanguines les modifications de l'assimilation du glucose.

L'étude a porté sur 6 personnes en bonne santé habituelle, sur 6 diabétiques et sur 7 sujets soumis à un traitement de gluco-corticoïdes. Les cas normaux ont été choisis parmi des étudiants en médecine, du personnel hospitalier et des patients souffrant d'une affection banale sans influence sur le domaine qui nous intéresse. Les 6 diabétiques étaient âgés de 26 à 76 ans et présentaient des diabètes de gravité variable, nécessitant chez certains un traitement insulinaire; 3 des 7 patients sous stéroïdes étaient des sujets normaux soumis à une surcharge momentanée; les 4 autres recevaient depuis plusieurs semaines à plusieurs mois un traitement de delta-cortisone (2 polyarthrites chroniques évolutives, une sclérodermie, une névrite optique). Une brève description de chaque sujet se trouve à la fin du travail.

MÉTHODE

Tous les sujets ont été soumis à deux épreuves successives:

- 1° surcharge de glucose intra-veineux, selon la technique de Thorn, Koepf, Lewis et Olsen, c'est-à-dire infusion intra-veineuse de glucose à 20% en 30 minutes, à raison de 0,5 g par kg de poids. Cette première épreuve devait servir à déterminer les sujets normaux et les diabétiques;

2^o infusion d'adrénaline: pour avoir une action plus précise nous avons choisi la voie intra-veineuse pour ce test à l'adrénaline; après avoir utilisé une première technique chez 4 patients (0,2 mg d'adrénaline dans 50 cc de solution isotonique saline en 30 minutes), nous l'avons abandonnée, les variations de la glycémie étant trop faibles (de 2 à 29 mg pour 100 cc). Nous avons alors adopté la technique de Hildes, Sherlock et Walshe: infusion d'adrénaline en 60 minutes à raison de 5 à 6 microgrammes par kg de poids par heure, 0,5 mg d'adrénaline étant dissous dans 250 cc de solution saline isotonique au début de l'infusion.

Les deux épreuves ont été faites à un intervalle de quelques jours, au minimum 2 jours; elles commençaient le matin à 8 heures, au lit, le patient étant à jeun depuis la veille au soir; la plupart des sujets n'étaient pas hospitalisés pour ces épreuves. A part les diabétiques, tous les sujets avaient reçu les jours précédant les tests une alimentation suffisante en hydrates de carbone; sur les 7 diabétiques, 3 recevaient un régime quotidien à 150 g d'hydrates de carbone, les 4 autres de 180 à 220 g par jour; ceux qui étaient traités avec de l'insuline reçurent une injection d'insuline simple le matin précédant le test, puis rien jusqu'à la fin de l'épreuve.

Pendant ces surcharges de glucose et d'adrénaline, des échantillons de sang veineux furent prélevés au bras au moyen d'une aiguille à mandrin restant en place pendant les trois heures de l'épreuve; les prélèvements se firent au début de l'épreuve, à 30 minutes, à 60 minutes (à la fin de l'infusion d'adrénaline), à 90 minutes, à 120 et à 180 minutes. Dans les deux sortes d'épreuves la glycémie fut dosée (méthode de Hagedorn-Jensen) ainsi que le phosphore inorganique sérique (méthode de Fiske-Subarrow); de plus pendant le test à l'adrénaline, le potassium fut aussi dosé (photomètre à flamme) et les éosinophiles comptés à 0, 30 et 60 minutes ¹.

RÉSULTATS

Le test à l'adrénaline a été subjectivement très bien supporté; à part une tachycardie modérée provoquant quelques palpitations, nous avons observé de légers tremblements des mains chez 5 patients; il n'y eut aucun effet cutané; la tension artérielle systolique et diastolique ne varia que de 10 à 20 mm Hg.

Les résultats détaillés des deux épreuves figurent dans les tableaux II et III (pages 31 et 32).

¹ Nous tenons à remercier ici pour leur précieuse collaboration les infirmières de la Policlinique universitaire de Médecine, en particulier M^{lle} Leder, ainsi que M^{me} A. Grandjean et les laborantines du laboratoire de ce service.

Glycémie: *Résultats de la surcharge de glucose*

Chez les 6 sujets présumés normaux et chez 3 autres, n'ayant pas pu subir la deuxième épreuve, la courbe d'hyperglycémie obtenue par la surcharge de glucose a été trouvée normale (selon

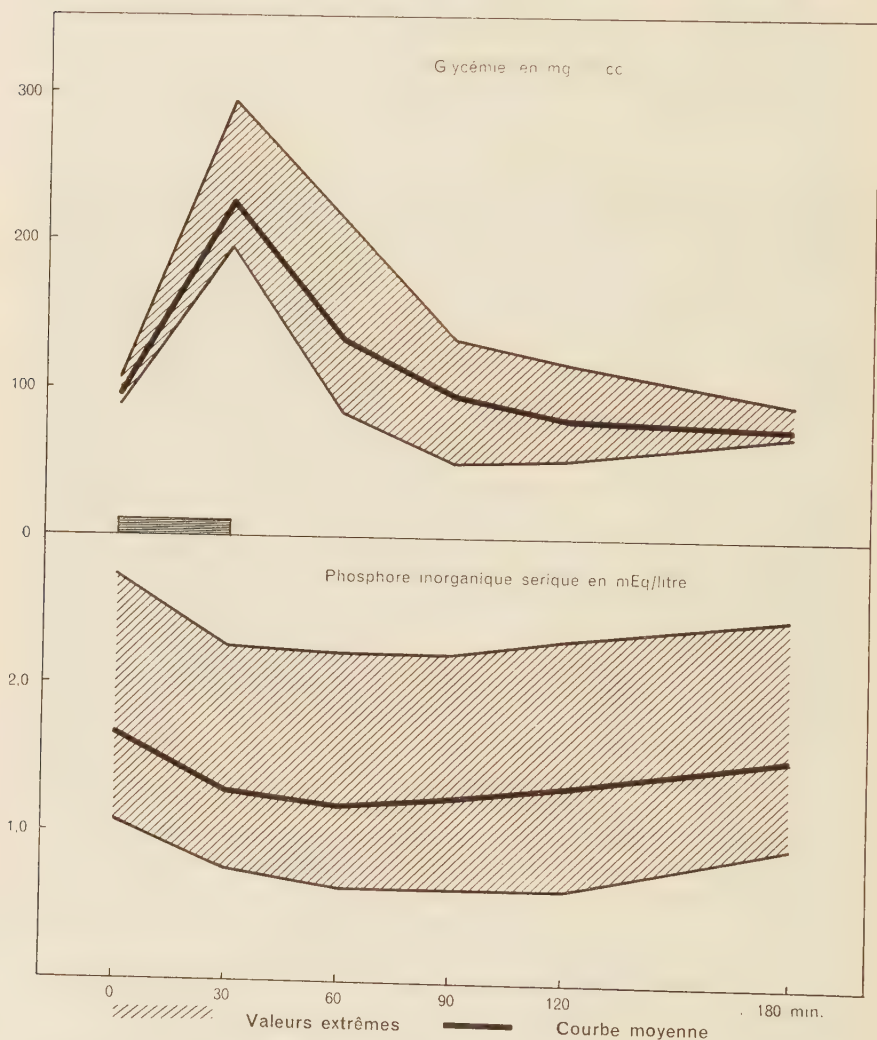


FIG. 3.

Courbes de la surcharge de glucose de 9 sujets normaux. Injection i.-v. en 30 minutes de 0,5 g de glucose par kg de poids en solution à 20%.

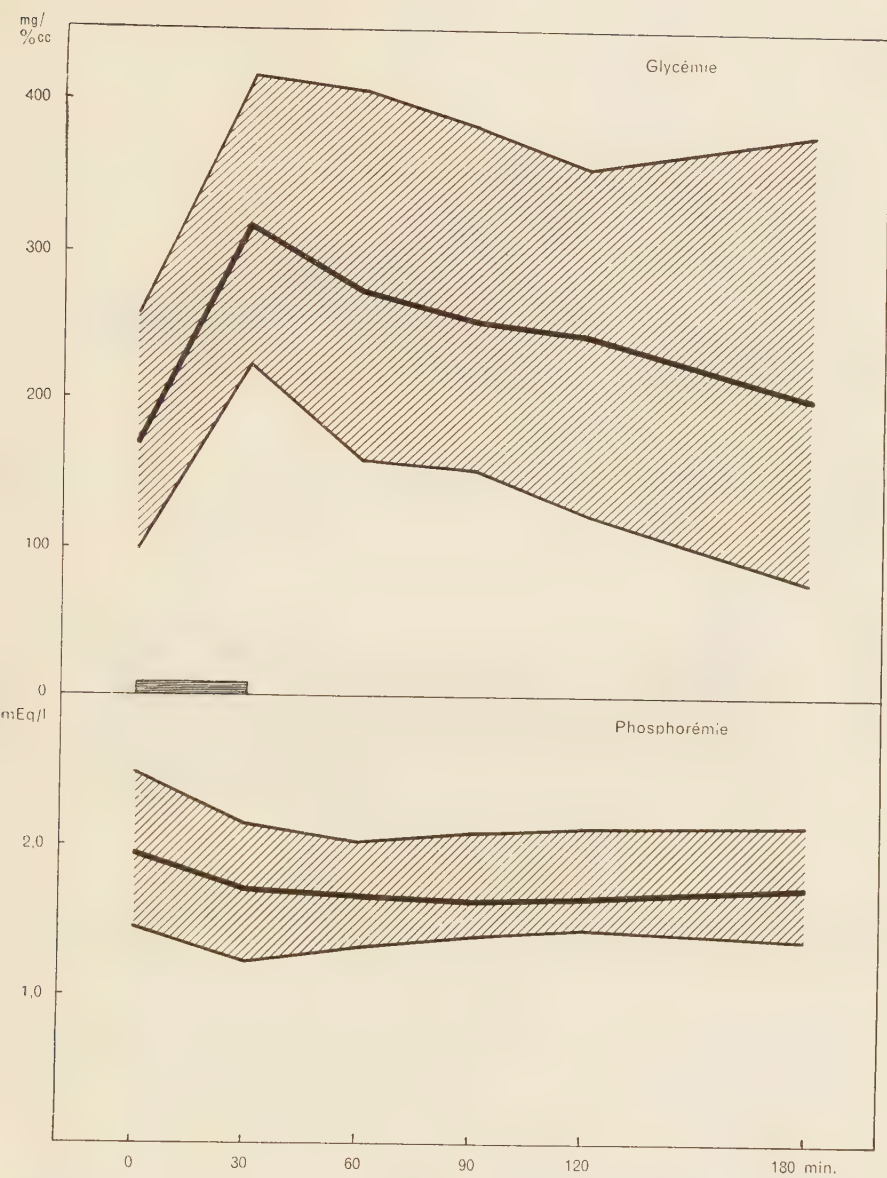


FIG. 4.

Courbes de la surcharge de glucose chez 6 sujets diabétiques.

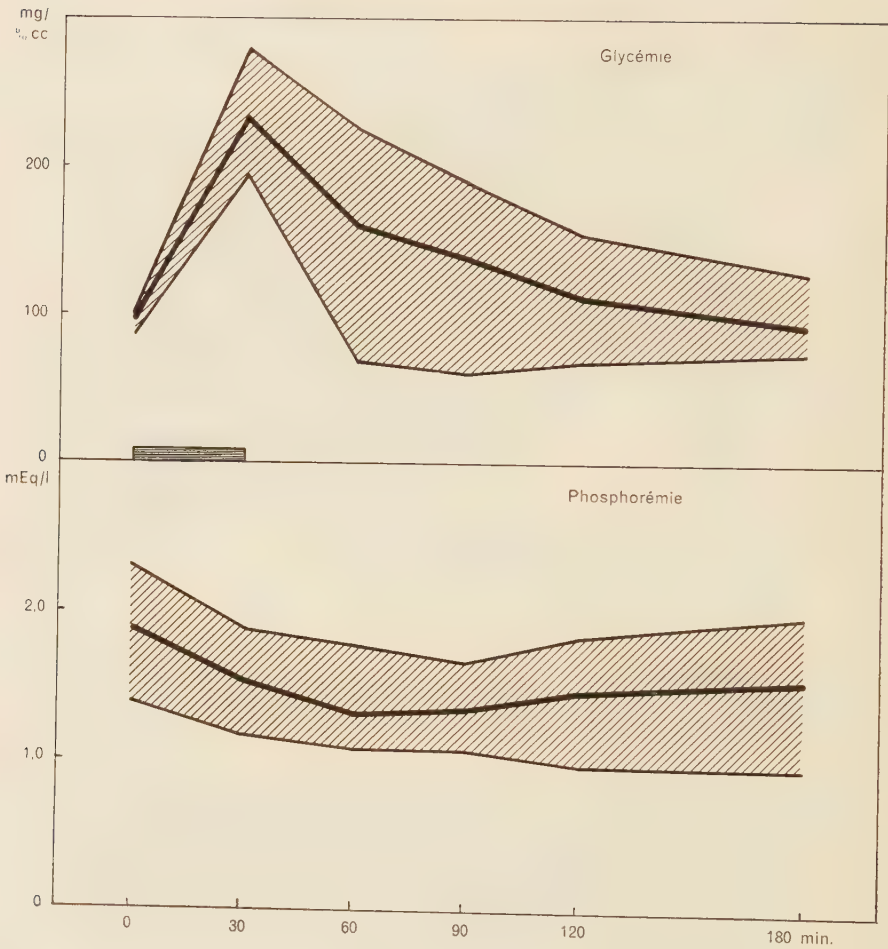


FIG. 5.

Courbes de la surcharge de glucose de 5 patients soumis à un traitement stéroïdien.

les critères de Forsham-Thorn, modifiés pour le dosage Hagedorn-Jensen¹ (fig. 3).

¹ Critères d'une courbe de tolérance normale:

1. Glycémie initiale à jeun inférieure à 120 mg % cc.
2. Retour à une valeur inférieure à 120 mg 2 heures après le début de l'épreuve.
3. Flèche comprise entre 200 et 250 mg %, mais cette condition n'est pas déterminante, une infusion plus rapide pouvant donner une flèche anormalement élevée.

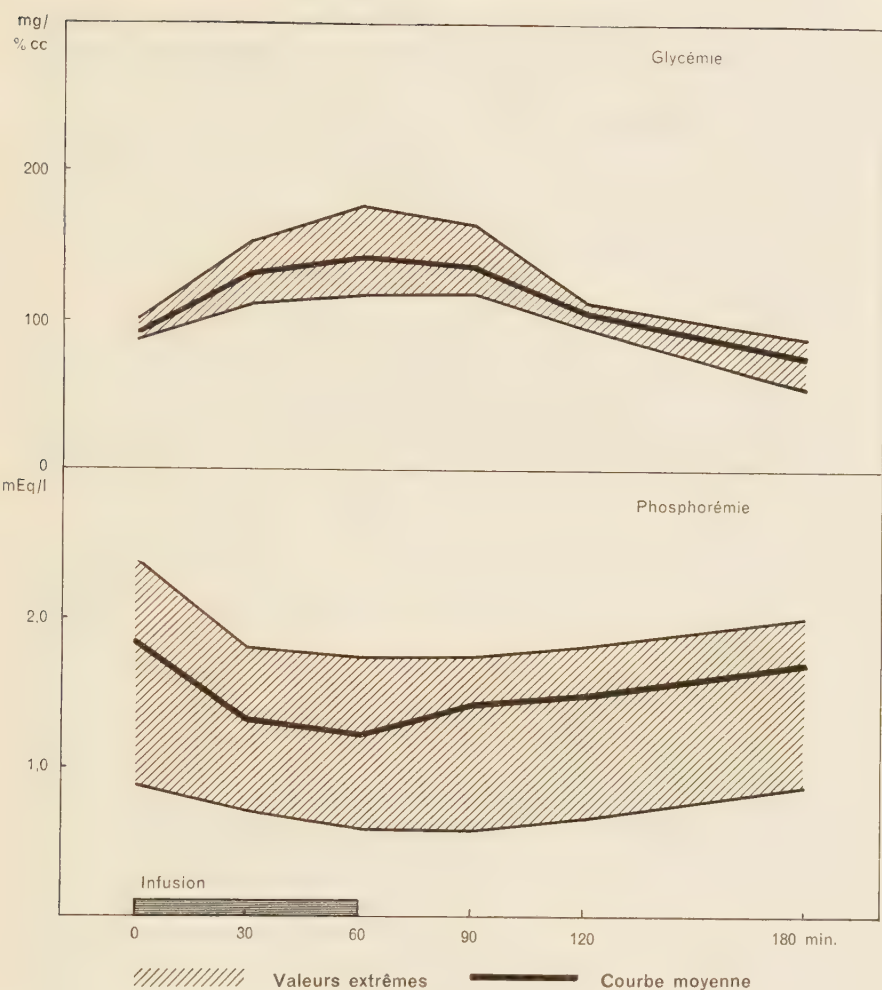


FIG. 6.

Courbes de l'infusion d'adrénaline chez 6 sujets normaux, à raison de 5 à 6 microgrammes d'adrénaline par kg de poids en 60 minutes.

Les 6 diabétiques ont montré les modifications caractéristiques de la courbe d'hyperglycémie provoquée, indiquant une nette diminution de la tolérance aux hydrates de carbone: valeur initiale supérieure à 120 mg, absence de retour à une glycémie physiologique à jeun après 120 minutes (fig. 4).

5 patients régulièrement sous traitement stéroïdien subirent cette surcharge; 3 d'entre eux montrèrent une courbe normale, alors que les 2 autres, qui avaient déjà présenté plusieurs fois une légère glycosurie, faisaient preuve d'une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone. Vu l'absence d'examen avant l'instauration du traitement stéroïdien chez ces deux patients, il n'est pas possible d'affirmer que cette courbe anormale est la conséquence du traitement; nous pensons plutôt qu'il s'agissait d'états prédiabétiques révélés par la thérapeutique (fig. 5).

Phosphorémie:

L'abaissement du phosphore inorganique sérique a été de 19 à 44% de la phosphorémie initiale (moyenne 32%) chez les sujets présentant une tolérance normale au glucose; cette chute est un peu plus importante que celle obtenue par Forsham et Thorn dans un groupe analogue; l'abaissement maximum a été atteint en général entre 60 et 90 minutes (fig. 3); après 3 heures le phosphore sanguin était de nouveau voisin de la valeur initiale.

Chez les diabétiques, l'abaissement a été plus lent et plus faible, de 15 à 27% (moyenne 19%); le retour à la phosphorémie initiale n'a été que rarement atteint après 3 heures, la courbe restant le plus souvent plate, ce qui est assez caractéristique de ce groupe de malades (fig. 4).

Chez les patients soumis à la delta-cortisone, les deux sujets dont la tolérance glucidique était diminuée montrèrent une courbe plate, sans retour à la phosphorémie initiale, alors que la chute était tout de même satisfaisante (23 et 31% (fig. 5); les trois autres présentèrent une baisse normale du phosphore (mais pas plus importante que les sujets normaux) avec retour de la courbe avant la fin de l'épreuve.

Si le comportement du phosphore inorganique sérique paraît bien différent chez le normal et chez le diabétique, il n'est pas possible, sur une seule courbe, de juger avec certitude le type de la réponse d'après l'abaissement de la phosphorémie (comme l'affirmaient Forsham et Thorn). Nos résultats correspondent à ceux qu'avaient obtenus les auteurs que nous avons cités.

Il ne semble pas que le traitement stéroïdien prolongé ait une influence sur la réponse phosphorique.

Résultats de l'épreuve à l'adrénaline

Glycémie:

Les réponses glycémiques à la stimulation de cette hormone ont été conformes aux résultats obtenus par Hildes, Sherlock et coll. L'augmentation a été de 14 à 84 mg chez les sujets ayant présenté

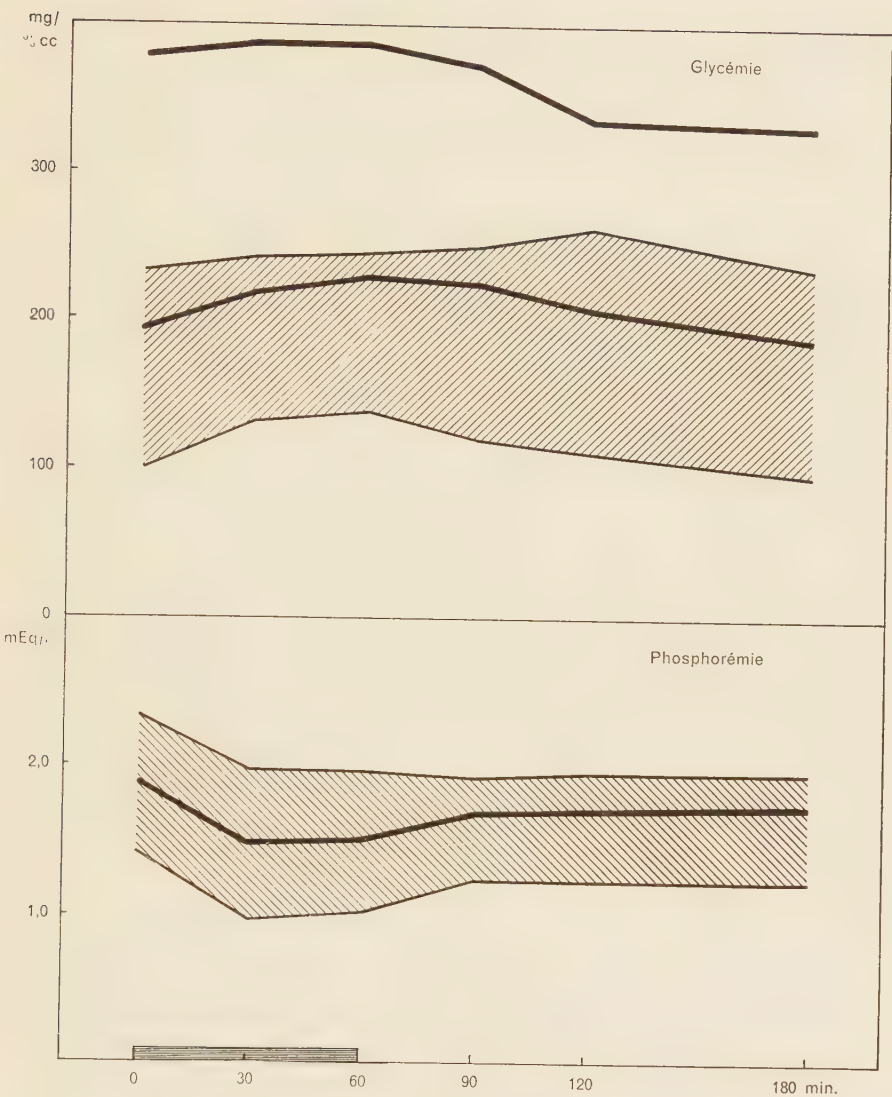


FIG. 7.

Courbes de l'infusion d'adrénaline chez 6 diabétiques. Une courbe dépassant nettement les valeurs extrêmes des autres patients a été dessinée séparément.

une tolérance hydrocarbonée normale (en moyenne 57 mg). Le maximum a toujours été atteint à la fin de l'infusion (donc à 60 minutes), l'ascension étant en général plus rapide pendant les 30 premières minutes. Sitôt l'infusion d'adrénaline terminée, la glycémie commençait à baisser pour atteindre des valeurs physiologiques de jeun 2 heures après la fin de l'infusion (soit à 180 minutes) (fig. 6).

Chez les 6 diabétiques, l'augmentation fut moins importante, de 8 à 70 mg (en moyenne 39 mg); de plus l'aspect de la courbe diffère de celui des sujets normaux: dans 3 cas sur 6, le maximum de la glycémie n'a été atteint qu'après 90 minutes, donc 30 minutes après la fin de l'infusion, l'abaissement de la glycémie s'est fait ensuite plus lentement, de sorte qu'un seul patient présentait après 3 heures une glycémie normale (fig. 7).

Chez les 4 sujets régulièrement traités à la delta-cortisone, la glycémie initiale fut normale, l'hyperglycémie déclenchée par l'adrénaline fut voisine de celle des sujets normaux, de 42 à 71 mg (en moyenne 52 mg), avec un maximum atteint à la fin de l'infusion; le seul patient chez lequel la glycémie ne fut pas physiologique après 180 minutes avait présenté une diminution de la tolérance glucidique (fig. 8). Chez 3 personnes normales, qui avaient déjà subi une infusion d'adrénaline, on procéda à une surcharge momentanée de delta-cortisone, avant de refaire la même épreuve intra-veineuse (ingestion de 10 mg de delta-cortisone, 8 h. 30, puis 2 heures avant le début de l'infusion); elles présentèrent une glycémie initiale plus élevée (comparativement à l'infusion sans surcharge stéroïdienne), une hyperglycémie absolue plus importante après 60 minutes (171 mg contre 158 mg en moyenne), une hyperglycémie relative (par rapport à la glycémie initiale) plus nette chez 2 sujets sur 3, un retour à une glycémie physiologique après 180 minutes, mais à une valeur plus élevée que sans surcharge (fig. 9).

Phosphorémie:

L'adrénaline provoque régulièrement une chute importante du phosphore inorganique sérique pendant les 30 premières minutes de l'infusion, puis une diminution légère ou même une augmentation pendant les trente dernières minutes, chez les sujets normaux; la phosphorémie remonte ensuite pour revenir environ à sa valeur initiale à 180 minutes; cet abaissement phosphorique fut de 20 à 38% de la valeur initiale (moyenne 31%) (fig. 6).

Chez les diabétiques la diminution fut aussi nette pendant la première demi-heure, puis la phosphorémie resta inchangée jusqu'à la fin de l'infusion; comme dans les surcharges de glucose chez les diabétiques, la correction de cette baisse du phosphore inorganique sérique a été très lente, et dans la plupart des cas, la valeur à

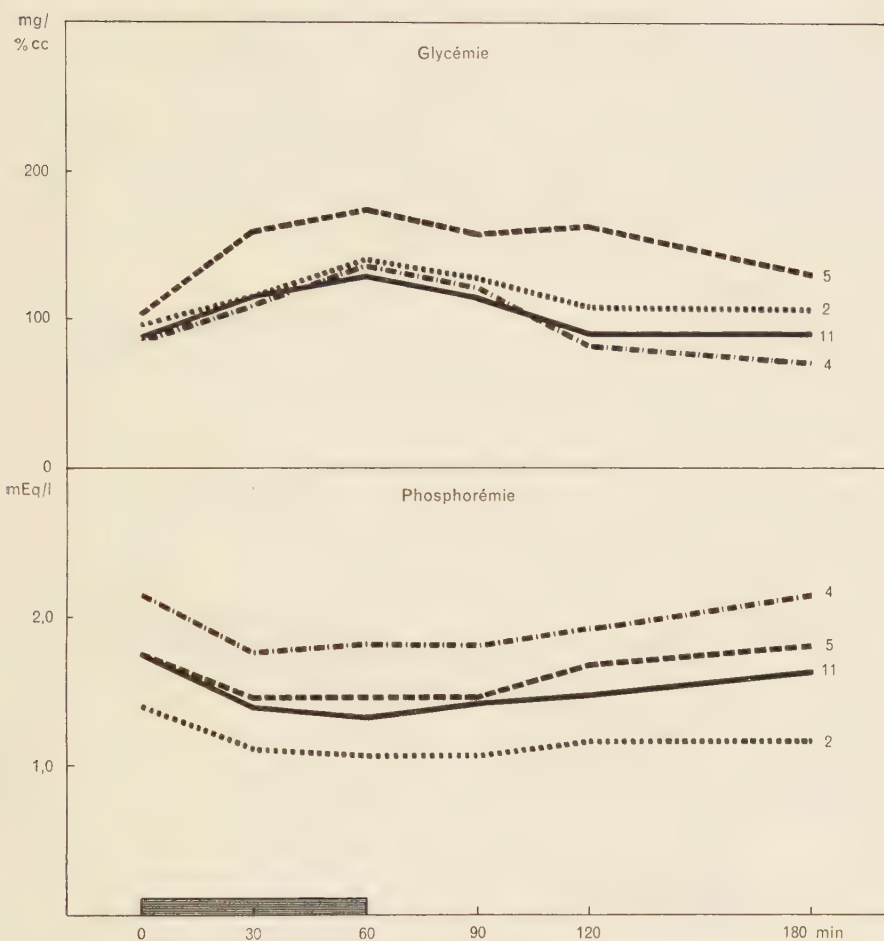


FIG. 8.

Courbes de l'infusion d'adrénaline de 4 patients longtemps soignés à la delta-cortisone.

180 minutes était bien inférieure à la phosphorémie initiale. Dans ce groupe de patients, l'abaissement fut de 10 à 33% (moyenne 22%), donc nettement plus faible que celui des sujets normaux (fig. 7).

Les quatre patients régulièrement traités avec de la delta-cortisone présentèrent une baisse de 17 à 23% (moyenne 21%); un des malades, dont la tolérance aux hydrates de carbone était diminuée,

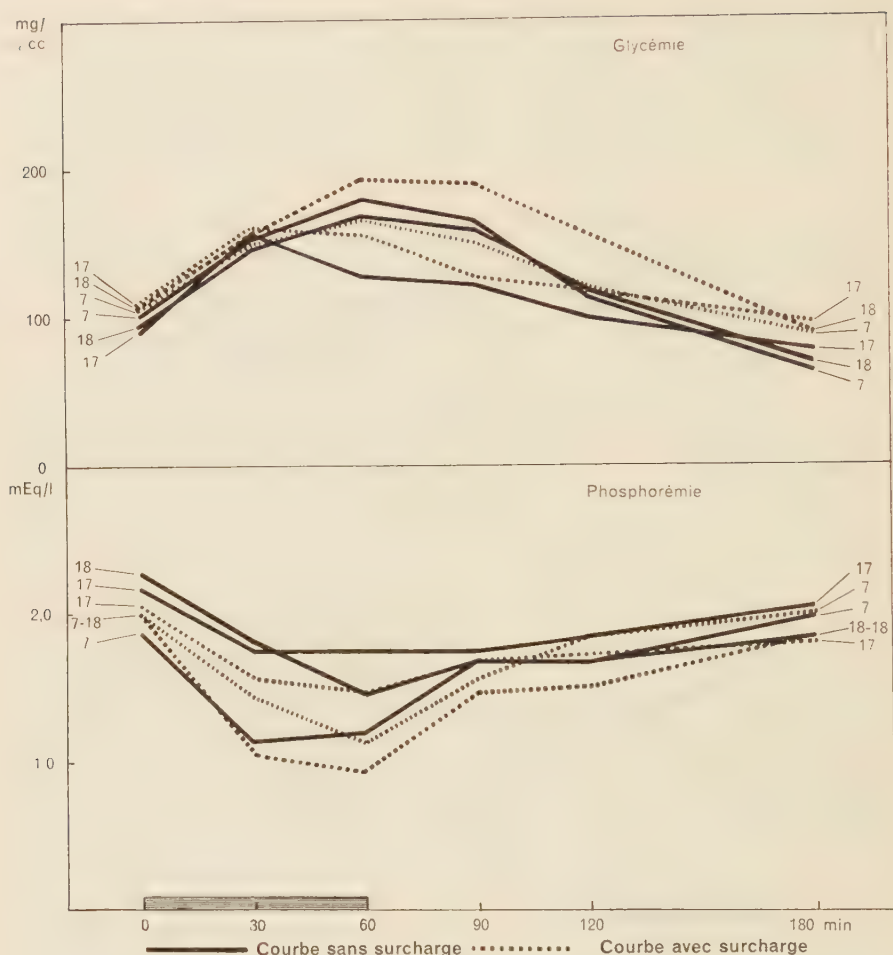


FIG. 9.

Courbes de l'infusion d'adrénaline chez 3 sujets avec et sans surcharge de delta-cortisone (ingestion de 20 mg pendant les 8 heures précédant l'épreuve).

montra une courbe phosphorique plate, comme c'était déjà le cas lors de la surcharge de glucose (fig. 8).

Les trois sujets normaux avec surcharge momentanée en delta-cortisone eurent un abaissement phosphorique de 30 à 54% (moyenne 42%), alors qu'il n'avait été que de 20 à 38% (moyenne 32%) sans surcharge (fig. 9).

Nous constatons donc que si les patients recevant régulièrement un gluco-corticoïde montrent une baisse médiocre de la phosphorémie, comparable à celle du groupe des diabétiques, les trois sujets momentanément sous delta-cortisone présentent d'une part une augmentation de leur glycémie et d'autre part une chute plus importante du phosphore inorganique sérique, dépassant même nettement les résultats obtenus avec des sujets normaux sans surcharge stéroïdienne (fig. 9).

TABLEAU II. — Résultats sanguins de la surcharge de glucose (0,5 g de glucose par kg de poids en solution à 20%, en infusion pendant 30 minutes).

Cas	Dose de glucose en g	Glycémies						Phosphorémies						Chute en %
		Temps en minutes						Temps en minutes						
		0	30	60	90	120	180	0	30	60	90	120	180	
1. C. B.	48	106	294		134	119	93	1,68	1,43	1,16	1,19	1,51	1,57	31
7. M. J.	36	96	264	158	105	83	74	1,62	1,04	0,95	1,07	1,28	1,74	41
0. L. L.	28	103	197	151	98	86	73	1,07	0,75	0,64	0,64	0,64	0,93	43
3. A. D.	26	90	197	83	52	54	74	1,86	1,51	1,51	1,68	1,68	1,8	19
1. J. P.	25	94	178	74	63	72	87	2,73	2,26	2,15	2,15	2,32	2,48	25
2. S. D.	25	85	208	108	90	63	74	1,51	1,36	1,16	1,22	1,51	1,57	23
3. H. B.	30	80	254	176	114	89	72	1,16	0,87	0,93		1,04	1,1	25
4. R. G.	26	105	243	158	108	81	69	1,57	0,98	0,93	0,93	0,87	1,13	44
5. P. A.	40	95	210	157	101	79	73	1,62	1,22	1,22	0,98	1,06	1,4	39
Diabétiques:														
3. M. P.	36	143	315	286	256	237	241	2,03	1,8	1,74	1,74	1,74	1,74	17
6. M. G.	40	256	421	410	386	356	304	1,57	1,4	1,4	1,33	1,4	1,4	15
8. B. J.	45	128	287	224	211	164	122	1,91		1,74	1,68	1,51	1,51	21
2. M. H.	30	314	408	382	393		383	1,45	1,22	1,33	1,4	1,45	1,74	16
4. C. D.	40	153	321	278	229	199	173	2,5	2,15	2,03	2,1	2,15	2,15	15
5. M. P.	36	98	224	182	173	153	124	2,1	1,86	1,68	1,57	1,68	1,74	27
6. M. B.	35	98	263	160	156	128	80	2,03	1,91	1,74	1,68	1,62	1,91	22
Patients soumis à un traitement stéroïdien prolongé:														
2. A. R.	34	100	269	204	176	155	128	1,4	1,16	1,07	1,07	0,96	0,96	31
9. L. S.	32	107	207	144		93	85	1,98	1,71	1,51		1,74	1,74	23
1. L. D.	35	96	194	71	62	71	75	1,74	1,28	1,28	1,4	1,43	1,62	27
4. C. B.	30	85	222	166	117	88	64	2,32	1,91		1,68	1,86	2,0	29
5. J. L.	31	100	280	226	190	156	129	1,74	1,62	1,45	1,33	1,4	1,4	23

TABLEAU III. — Résultats sanguins de l'infusion d'adrénaline.

Cas	Dose d'adrénaline	Glycémies					Phosphorémies					Kaliémie (m Eq/l.)					Eosinophiles						
		Temps en minutes					sup. max.	Temps en minutes					chute en %	0 30 60 90 120 180					0 30 60				
		0	30	60	90	120		180	0	30	60	90		120	180								
1. C. B.	0,46	89	112	117	117	98	91	1,68	1,04	1,1	1,22	1,22	1,62	29	4,3	4,0	3,7	3,6	4,0	4,3	330	260	200
7. M. J.	0,4	101	152	179	167	113	65	78	1,86	1,16	1,22	1,68	1,98	37	4,2	3,3	3,4	4,3	4,4	4,5	140	133	100
10. J. L.	0,4	103	113	113	117	94	89	44	0,87	0,7	0,58	0,58	0,66	0,87	33	5,0	4,7	4,5	4,2	5,4	4,8		
13. A. D.	0,4	84	153	168	133	99	73	84	1,95	1,48	1,33	1,68	1,83	1,91	31	5,0	3,7	3,6	3,8	4,1	4,4	90	66
17. J. S.	0,3	90	153	128	121	100	79	63	2,18	1,74	1,74	1,74	1,83	2,03	20	4,6	3,3	3,6	3,6	3,8	4,7	100	78
18. S. N.	0,36	92	149	167	161	120	69	75	2,38	1,8	1,48	1,68	1,68	1,83	38	3,7	3,3	2,9	3,5	3,8	3,9	110	90
Diabétiques:																							
3. M. P.	0,4	180	192	211	228	221	200	48	1,68	1,45	1,51	1,62	1,68	1,68	14	4,6	4,0	4,2	3,8	3,7	4,2	255	210
6. M. G.	0,5	233	245	246	252	266	239	33	1,4	0,98	1,1	1,22	1,22	1,22	30	4,8	3,8	3,4	3,6	3,8	4,3	80	66
12. M. H.	0,4	380	388	388	375	338	335	8	1,68	1,19	1,13	1,45	1,51	1,51	33							220	200
14. C. D.	0,35	159	189	220	220	189	141	61	2,32	1,8	1,8	2,03	2,03	2,15	24	5,0	3,4	3,9	4,4	4,2	4,8	125	90
15. M. P.	0,35	100	152	180	170	135	118	80	2,15	1,98	1,98	1,94	1,98	1,98	10	4,7	5,3	5,4	4,3	4,2	4,3	110	98
16. M. B.	0,4	126	134	139	121	114	98	13	1,74	1,4	1,4	1,68	1,68	20	4,1	3,2	3,5	3,5	4,3	4,5	125	200	
Sujets soumis à un traitement stéroïdien prolongé ou à une surcharge momentanée:																							
2. A. R.	0,42	98	114	140	128	108	107	42	1,4	1,1	1,07	1,07	1,16	1,16	23	4,5	4,5	3,7	3,6	3,9	3,7	39	33
4. C. B.	0,4	85	108	136	124	83	72	51	2,15	1,74	1,8	1,8	2,15	21	4,3	3,8	3,5	3,3	3,7	4,6	280	245	
5. J. L.	0,4	102	158	173	155	162	129	71	1,74	1,45	1,45	1,45	1,68	1,8	17	4,5	3,7	3,8	4,0	3,9	4,1	133	120
11. L. D.	0,35	87	114	131	114	90	90	44	1,74	1,4	1,33	1,43	1,48	1,62	23	5,4	4,7	5,0	5,3	5,1	5,1	60	35
14. M. J.	0,4	104	150	166	150	119	88	62	2,0	1,45	1,16	1,57	1,83	2,0	42	4,6	3,8	3,4	4,3	4,3	4,3	60	35
17. J. S.	0,3	110	156	153	124	117	96	46	2,06	1,57	1,48	1,68	1,8	30	4,6	4,0	3,9	4,6	4,6	4,3	4,3	4,3	4,3
18. S. N.	0,36	109	153	195	121	152	91	86	2,0	1,04	0,93	1,48	1,51	1,83	54	4,2	3,2	3,0	4,1	4,3	4,3	45	22

Baisse du potassium sérique et des éosinophiles

L'infusion d'adrénaline a toujours été suivie d'une diminution de la kaliémie sauf chez un diabétique; c'est en général à la fin de l'infusion que survenait la valeur la plus basse, mais plusieurs patients atteignirent ce résultat après 30 minutes ou même 90 minutes. Il n'est pas possible d'observer des différences significatives entre les résultats des groupes de sujets normaux, diabétiques et soumis aux stéroïdes; de même chez les trois sujets momentanément sous delta-cortisone, le comportement de la kaliémie avec et sans surcharge est trop variable pour en tirer une conclusion objective.

Le nombre des éosinophiles a toujours diminué sous l'effet de l'infusion d'adrénaline, de façon analogue chez les différents patients.

DISCUSSION

Trois constatations intéressantes se dégagent de ces expériences:

- 1^o l'adrénaline provoque une diminution importante du phosphore inorganique sérique, surtout au début de l'infusion;
- 2^o l'abaissement de la phosphorémie se corrige mal ou très lentement chez les patients présentant une diminution de la tolérance hydrocarbonée;
- 3^o la surcharge momentanée en gluco-corticoïdes provoque une discrète hyperglycémie et une baisse importante du phosphore sous adrénaline.

Si nous acceptons l'opinion généralement admise que les variations du phosphore inorganique sérique sont l'expression de l'assimilation périphérique du glucose, nous serions tenté de conclure d'après nos résultats que l'adrénaline provoque une augmentation de cette assimilation, ce qui serait paradoxal; nous serions à peu près dans la même situation que Persky et ses collaborateurs lors de leurs infusions d'hydrocortisone. S'il survenait réellement une telle augmentation, elle s'opposerait rapidement à l'hyperglycémie modérée que déclenche l'adrénaline et nous n'aurions pas la possibilité d'observer une ascension de la glycémie sous l'action de cette hormone; de plus nous sommes convaincu par les expériences de Somogyi, prouvant que l'adrénaline provoque une diminution de l'utilisation périphérique du glucose. En se basant plutôt sur les travaux de Wosilait et Sutherland, on peut mettre en rapport cette baisse phosphorique avec l'augmentation de la glycogénolyse hépatique et musculaire, sous forme d'une activation de la phos-

phorylase, ce qui entraîne l'ascension de l'acide lactique et du glucose sanguins. Si l'interprétation de cette chute phosphorique est relativement aisée, il est plus difficile d'expliquer pourquoi, après 30 minutes, l'adrénaline n'a plus guère d'influence sur la phosphorémie, alors que la glycémie continue à s'élever, mais plus modérément. Aucun des travaux faits sur l'homme avec biopsie ou cathétérisme hépatique ne nous renseigne sur cette constatation. Mais sur l'animal il a été prouvé que des infusions prolongées d'adrénaline provoquent seulement initialement une glycogénolyse hépatique, la suite de la surcharge amenant plutôt une augmentation de la réserve hépatique en glycogène; ainsi on est tenté d'admettre d'après nos résultats que chez l'homme, l'infusion d'adrénaline entraîne une glycogénolyse hépatique et musculaire (d'où l'abaissement du phosphore), qui ne dure qu'une demi-heure (du moins dans nos cas), la suite de cette surcharge hormonale ne faisant que maintenir une restriction de l'assimilation périphérique, d'où l'augmentation plus lente et plus modérée de la glycémie. Ainsi l'action glycogénolytique de l'adrénaline ne s'exercerait qu'au début de l'infusion, se manifestant par une augmentation plus importante de la glycémie pendant les trente premières minutes et par l'abaissement du phosphore inorganique sérique.

Nous avons constaté que l'abaissement du taux du phosphore se corrige très mal chez les malades présentant une diminution de la tolérance glucidique, soit à la surcharge glucosée, soit au test à l'adrénaline. Alors que le sujet normal répond par une chute importante du phosphore inorganique sérique à ces deux épreuves, puis par une correction rapide de cette valeur, le diabétique abaisse médiocrement sa phosphorémie malgré une hyperglycémie très importante, en ne la corrigeant que très lentement, au même rythme que sa glycémie. Donc l'abaissement phosphorique n'est pas en rapport avec le degré de l'hyperglycémie, mais plutôt avec la rapidité du métabolisme glucidique et glycogénique; le diabétique mobilise mal son glycogène, puis il assimile lentement son glucose sanguin, comme s'il se produisait une phosphorylation insuffisante et inefficace, il en résulte une réponse médiocre à l'adrénaline et une persistance pathologique de l'hyperglycémie; non seulement il ne puise pas suffisamment de phosphore inorganique dans le sérum, mais de plus, à la fin de l'infusion, lorsque la glycogénolyse hépatique et musculaire devrait être interrompue, l'inactivation des phosphorylases ne libère que très lentement le phosphore inorganique utilisé, d'autant plus que l'assimilation tissulaire du glucose, très mauvaise dans ce cas, ne mobilise que peu de phosphore inorganique. On est en droit de dire que de franches variations de la phosphorémie correspondent à un fonctionnement normal de ce métabolisme glucidique; toutefois la mesure de ces

variations ne permet pas d'affirmer son intégrité, mais de suspecter par l'aspect de la courbe phosphorique aplatie, un trouble des réactions de phosphorylation. Il est intéressant de relever que chez plusieurs diabétiques, l'arrêt de l'infusion n'a pas interrompu l'ascension de la glycémie, qui s'est poursuivie encore 30 et même 60 minutes après l'interruption de l'infusion, ce qui est le résultat de l'assimilation tissulaire défectueuse du glucose (dans laquelle la carence relative ou absolue en insuline joue un rôle important, mais nous n'en parlons pas ici); cette constatation est du reste en faveur de la théorie de Somogyi, selon laquelle une diminution de l'assimilation tissulaire du glucose suffit à faire augmenter la glycémie.

Sous l'effet des gluco-corticoïdes nous n'avons pas remarqué d'anomalie de la réponse à l'adrénaline chez les malades recevant régulièrement ce traitement; comme nous l'avons déjà signalé, la diminution de la tolérance glucidique observée chez deux patients, ne peut pas lui être attribuée, vu l'absence d'épreuves de contrôle avant l'instauration de la thérapeutique; il est probable qu'il s'agissait de diabètes latents légèrement accentués par les cortico-stéroïdes.

Par contre la surcharge momentanée en corticoïdes chez des personnes saines a montré une augmentation discrète de la glycémie, dont la gluconéogénèse se produisant sous l'effet de ces hormones peut être rendue responsable; cette conséquence de la surcharge peut très bien s'observer lors d'un traitement très bref avec ce produit, alors qu'elle disparaît lors d'un traitement prolongé. Il s'est également produit une diminution du phosphore inorganique sérique, plus accentuée chez ces sujets sous l'effet de la delta-cortisone. Cette chute ne correspond donc pas à une augmentation de l'assimilation périphérique du glucose; au contraire l'hyperglycémie à l'adrénaline plus importante sous stéroïdes permet d'affirmer que les hormones cortico-surrénaliennes ne diminuent pas l'action de l'adrénaline sur l'utilisation périphérique du glucose; de plus il est vraisemblable que ces hormones interviennent sur la glycogénolyse hépatique en favorisant cette réaction, d'où une mobilisation plus intense du phosphore inorganique sérique. On sait que sous l'action de l'adrénaline, la phosphorylase hépatique est activée pour transformer le glycogène en dépôt, ce qui nécessite du phosphore; il est possible que les hormones gluco-corticoïdes interviennent ou rendent possible l'une des réactions de phosphorylation et que leur carence entrave la conversion du glycogène.

RÉSUMÉ

Après une revue du mécanisme d'action de l'adrénaline et de son interrelation endocrinienne, on commente les variations de la glycémie et de la phosphorémie à la suite d'infusions d'adrénaline, à raison de 5 à 6 microgrammes par kg de poids en 60 minutes, dans une solution de NaCl à 0,9%, pratiquées chez des sujets sains, des diabétiques et des patients soumis à une surcharge de delta-cortisone (traitement prolongé ou ingestion de 20 mg dans les 8 heures précédant l'épreuve). Les hormones cortico-surréaliennes, bien qu'accentuant l'abaissement du taux du phosphore inorganique sérique, ne modifient pas l'action périphérique de l'adrénaline, mais elles favorisent la glycogénolyse hépatique et musculaire. L'action de l'adrénaline n'est pas constante au cours d'une infusion prolongée, la glycogénolyse qu'elle entraîne se manifeste surtout au début de l'épreuve (augmentation de la glycémie, diminution du phosphore inorganique sérique). Les variations du phosphore inorganique sérique donnent des indications utiles sur le métabolisme glucidique, sur la glycogénolyse hépatique et musculaire, sur l'assimilation périphérique, mais ne permettent pas d'apprécier d'une façon précise les modifications de l'utilisation périphérique du glucose.

ANNEXE

RENSEIGNEMENTS SUR LES SUJETS SOUMIS AUX ÉPREUVES

1. Mme C. B., 64 ans, 97,3 kg. Hypertendue habituellement en bonne santé; pas de signes de diabète, malgré son obésité.
2. M. A. R., 79 ans, 67,8 kg. Bonne santé habituelle; polyarthrite chronique évolutive atypique depuis début 1956; traitement de delta-cortisone depuis août 1956 (15 puis 10 mg); apparition d'un diabète avec 15 mg en janvier 1957, facilement maîtrisé par la restriction des hydrates de carbone; régime élargi avant les tests, 15 mg de delta-cortisone pendant les épreuves.
3. M. M. P., 76 ans, 72,8 kg. Diabète gras découvert en 1948; complications vasculaires multiples: rétinopathie diabétique, artérite des membres inférieurs, atteinte rénale. Équilibré avec régime seul, 200 g d'hydrates de carbone les jours précédant les tests.
4. Mme C. B., 59 ans, 60 kg. Bonne santé habituelle; maladie d'Addison diagnostiquée en 1956, traitée par la cortisone; pendant les tests 50 mg de cortisone.
5. M. J. L., 55 ans, 62,4 kg. Bonne santé habituelle; névrite optique à l'œil gauche en janvier 1957; au début du traitement à la delta-cortisone découverte d'une glycémie au-dessus des valeurs physiologiques; 10 mg de delta-cortisone pendant les tests et régime à 150 g d'hydrates de carbone.
6. Mme M. G., 60 ans, 82 kg. Psychose hallucinatoire depuis 1950; obésité depuis 1957; découverte d'un diabète, équilibré d'abord avec de l'insuline; tentative infructueuse d'emploi de sulfamidés hypoglycémiants. Régime à 150 g d'hydrates de carbone par jour.
7. M. M. J., 27 ans, 72 kg. Bonne santé habituelle; surcharge de delta-cortisone pour l'infusion d'adrénaline.
8. Mme B. J., 69 ans, 88 kg. Hypertendue obèse, habituellement en bonne santé; depuis printemps 1957, augmentation de la glycémie à jeun au-dessus des valeurs normales; régime à 180 g d'hydrates de carbone.
9. Mme L. S., 49 ans, 64,4 kg. Polyarthrite chronique évolutive depuis 1954; 2 cures de sels d'or. Traitement de delta-cortisone depuis mars 1957, 20 puis 15 mg; tests pratiqués avec 15 mg; n'a pas pu subir l'infusion d'adrénaline.
10. M. J. L., 73 ans, 57 kg. Asthmatique depuis l'âge de 18 ans, bien soulagé par la théophylline; pas de traitement hormonal; autrement excellente santé.

11. M^{me} I. D., 62 ans, 70 kg. Bonne santé habituelle; syndrome de Raynaud aux mains en 1954, puis sclérodermie; traitement de delta-cortisone depuis juin 1956; prenait 15 mg pendant les tests.
12. M^{lle} M. H., 29 ans, 62 kg. Bonne santé habituelle jusqu'en 1951; apparition d'un diabète nécessitant des doses importantes d'insuline (50 à 60 unités d'insuline au zinc); régime à 200 g d'hydrates de carbone; pas de complications de son diabète, autrement excellente santé.
13. M^{lle} A. D., 24 ans, 55 kg. Bonne santé habituelle, aucune maladie à signaler.
14. M^{me} C. D., 71 ans, 50 kg. Découverte d'un diabète léger en 1955; traitée uniquement par un régime, pas d'insuline; régime à 200 g d'hydrates de carbone pendant les tests.
15. M^{me} M. P., 57 ans, 72 kg. Bonne santé habituelle, découverte d'un diabète à 30 ans, corrigé par la restriction glucidique; régime à 180 g d'hydrates de carbone pendant les tests; aucune complication de son diabète.
16. M. M. B., 58 ans, 70 kg. Excellente santé, découverte d'une glycosurie inconstante depuis 2 mois; amélioration par petite restriction glucidique.
17. M^{lle} J. S., 28 ans, 56 kg. Bonne santé habituelle; fut soumise à une surcharge de delta-cortisone pour un test à l'adrénaline.
18. M. S. N., 24 ans, 68 kg. Excellente santé habituelle; a subi une surcharge de delta-cortisone pour un test à l'adrénaline.
21. M^{me} J. P., 41 ans, 50 kg. Bonne santé; lombarthrose.
22. M^{lle} S. D., 33 ans, 51 kg. Bonne santé habituelle, dystonie neuro-végétative.
23. M. H. B., 37 ans, 60,5 kg. Tuberculose pulmonaire non cavitaire à 18 ans; depuis lors excellente santé.
24. M^{me} R. G., 66 ans, 52 kg. Excellente santé, dyskinésie des voies biliaires.
25. M. P. A., 52 ans, 79 kg. Bonne santé habituelle, depuis début 1956, crises de goutte; pas de troubles digestifs.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL, J. J. and CRAWFORD, A. C.: *On the blood-pressure raising constituent of the suprarenal capsule*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1897, 8, 151.
- BARRENSCHEN, M. K., DOLLESCHALL, F. und POPPER, L. *Beiträge zum Problem des Blutzuckers: IV. Diabetes*. Biochem. Ztschr. 1926, CLXXVII, 76.
- BASTENIE, P. *Cortico-surrénale et diabète stéroïdien*. Ed. Masson, 1956.
- BEARN, A. G., BILLING, B. and SHERLOCK, S. *The effect of adrenaline and noradrenaline on hepatic blood flow and splanchnic carbohydrate metabolism in man*. J. Physiol. 1951, 115, 430.
- BEARN, A. G., BILLING, B. and SHERLOCK, S. *Response of liver to insulin*. Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology. Ed. G.E.W. Wolstenholme and C. M. O'Connor. 1953, 6, 250.
- BLUM, F. *Ueber Nebennierendiabetes*. Deutsches Arch. klin. Med. 1901, LXXI, 146.
- BRADLEY, S. E. *Studies of hepatic blood flow in man*. J. Clin. Investigation. 1946, XXV, 918.
- CANNON, W. B., McIVER, M. A. and BLISS, S. W. *A sympathetic and adrenal mechanism for mobilizing sugar in hypoglycemia*. Am. J. Physiol. 1924, LXIX, 46.
- COLIN, G. *Comparative physiology of domestic animals*. Vulpian. 1859.
- CONN, J. W. *Endocrine regulation of the blood regulation*. Ann. Int. Med. 1953, 38, 179.
- CONN, J. W. and FAJANS, S. S. *Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man*. Metabolism, 1956, 2, 114.
- CORI, C. F. and CORI, G. T. *Mechanism of epinephrine action: II. Influence of epinephrine and insulin on carbohydrate metabolism of rats in the postabsorptive state*. J. Biol. Chem. 1928, LXXIX, 321.
- CORI, C. F. and CORI, G. T. *Mechanism of epinephrine action: IV. Influence of epinephrine on lactic acid production and blood sugar utilization*. J. Biol. Chem. 1929, LXXXIX, 683.
- CORI, C. F. *Mammalian carbohydrate metabolism*. Physiol. Rev. 1931, XI, 143.
- CORI, C. F. and CORI, G. T. *The influence of epinephrine and insulin injections on hexose phosphate content of muscle*. J. Biol. Chem. 1931, XCIV, 581.
- CORI, C. F. und CORI, G. T. *Plasmaphosphate und Milchsäure in normalen und adrenaletomierten Tieren während Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel*. Arch. exper. Path. und Pharmakol. 1933, 171, 249.

- CORI, C. F. *Glycogen breakdown and synthesis in animal tissues*. Endocrinology, 1940, **26**, 285.
- CORI, G. T. and GREEN, A. A. *Crystalline muscle phosphorylase. II. Prosthetic group*. J. Biol. Chem. 1943, *CLI*, 31.
- DAKIN, H. D. *The synthesis of a substance allied to adrenaline*. Proc. Roy. Soc. s.B. London, 1905, *LXXVI*, 491.
- DE BODO, R. C. and SINKOFF, M. W. *Anterior pituitary and adrenal hormones in the regulation of carbohydrate metabolism*. Recent Progress in Hormone Research. Ed. G. Pincus. 1953, *VII*, 511.
- EADIE, G. S. *Comparison of the effects of epinephrine on carbohydrate metabolism of the cat and the rat*. Am. J. Physiol. 1930, *XCIV*, 69.
- ELY, R. S., BRAY, R. F., RAILE, R. B. and KELLEY, V. C. *Responses of 17-hydroxycorticosteroids, eosinophils and glucose to ACTH and epinephrine*. J. Clin. Investigation, 1954, *XXXIII*, 1587.
- FAJANS, S. S. and CONN, J. W. *An approach to the prediction of diabetes mellitus by modification of the glucose tolerance test with cortisone*. Diabetes, 1954, **3**, 296.
- FAJANS, S. S. and CONN, J. W. *Further studies on a test for the "prediction" of diabetes mellitus*. Clin. Res. Proc. 1955, **3**, 122.
- FISCHER, E. H. and KREBS, E. G. *Conversion of muscle phosphorylase b to phosphorylase a in cell. free extracts*. Fed. Proc. 1955, **14**, 210.
- FORSHAM, P. H. and THORN, G. W. *Changes in inorganic serum phosphorus during the intravenous glucose tolerance test as an adjunct to the diagnosis of early diabetes mellitus*. Proc. Am. Diabetes Ass. 1949, **9**, 101.
- FRAWLEY, T. F. *The role of the adrenal cortex in glucose and pyruvic acid in metabolism in man, including the use of intravenous hydrocortisone in acute hypoglycemia*. Ann. New York Acad. Sc. 1955, **61**, 464.
- FROESCH, R. *Die Funktion der Nebennierenrinde in der Insulingegenregulation*. Thèse de Zurich, 1954.
- GUNDERSEN, K., BRADLEY, R. F. and MARBLE, A. *Serum potassium and phosphorus levels after intravenous administration of glucose*. N. England J. Med. 1954, **250**, 547.
- HARROP, G. A. Jr. and BENEDICT, E. M. *Role of phosphate and potassium in carbohydrate metabolism*. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1923, *XX*, 430.
- HARTMAN, F. W. and BOLLIGER, A. *Curve of inorganic blood phosphates during the sugar tolerance test*. J.A.M.A. 1925, **85**, 653.
- HARTMAN, F. A. and BROWNELL, K. A. *The adrenal gland*. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1949.
- HENRY, W. L. Jr., OLINER, L. and RAMEY, E. R. *Relationship between actions of adrenocortical steroids and adrenomedullary hormones in production of eosinopenia*. Am. J. Physiol. 1953, *CLXXIV*, 455.
- HILDES, J. A., SHERLOCK, S. and WALSHE, V. *Liver and muscle glycogen in normal subjects, in diabetes mellitus and in acute hepatitis. Part II. The effects of intravenous adrenaline*. Clin. Sc. 1949, **7**, 297.

- HIMSWORTH, H. P. and McNAIR SCOTT, D. B. *The action of adrenaline in accelerating the removal of the blood sugar by the peripheral tissues.* J. Physiol. 1938, **93**, 159.
- HUNTER, J. D., BAYLISS, R. I. S. and STEINBECK, A. W. *Effect of adrenaline on adrenocortical secretion.* Lancet, 1955, **CCLXVIII**, 884.
- INGBAR, S. H. and others. *Effects of ACTH and cortisone on renal tubular transport of uric acid, phosphorus, and electrolytes in patients with normal renal and adrenal function.* J. Lab. and Clin. Med. 1951, **38**, 533.
- INGLE, D. J. *The production of glycosuria in the normal rat by means of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone.* Endocrinology, 1941, **29**, 649.
- KELLER, P. J. and CORI, G. T. *Purification and properties of the phosphorylase-rupturing enzyme.* J. Biol. Chem. 1955, **CCXIV**, 127.
- KERPPOLA, W. *Inhibition of phosphorylase with cortisone and its activation with adrenaline in the rabbit.* Endocrinology, 1952, **51**, 192.
- KRITZER, M. D., SHRIFTER, N. and DEMETRIOU, J. A. *A study of changes in serum inorganic phosphorus during glucose-tolerance test in normals, diabetics and prediabetics women.* A.M.A. Arch. Int. Med. 1956, **97**, 62.
- KUPPERMAN, H. S., PERSKY, M., LINSK, J., ISAACS, M. and ROSENBLUTH, M. *The paradoxical effect of intravenous hydrocortone upon carbohydrate metabolism.* Ann. New York Acad. Sc. 1955, **61**, 494.
- LABHART, A. und SPENGLER, M. *Der Einfluss des Adrenalins auf dem Blutspiegel der Nebennierenrindenhormone.* Helv. med. acta. 1953, **20**, 352.
- LANGDON, R. G. and WEAKLEY, D. R. *The influence of hormonal factors and of diet upon hepatic glucose-6-phosphatase activity.* J. Biol. Chem. 1955, **CCXIV**, 167.
- LESSER, E. J. *Mechanismus der Zuckermobilisierung durch das Adrenalin.* Biochem. Ztschr. 1920, **CII**, 304.
- LONG, C. N. H. and FRY, E. G. *Effect of epinephrine on adrenal cholesterol and ascorbic acid.* Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1945, **LIX**, 67.
- LONG, C. N. H. *Influence of the adrenal cortex on carbohydrate metabolism.* Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Ed. G.E.W. Wolstenholme and C.M. O'Connor, 1953, **6**, 136.
- MANN, F. C. und MAGATH, T. B. *Die Wirkung der totalen Leberextirpation.* Ergebnisse der Physiologie, 1924, **XXIII**, 212.
- MARTIN JR., F. N. *Comparison of changes in serum glucose, serum potassium and blood pressure after epinephrine.* Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1945, **LIX**, 1.
- MCCULLAGH, D. R. and VAN ALSTINE, L. *Phosphates in the sugar tolerance test.* Am. J. Clin. Path. 1932, **11**, 277.
- MUEHRCKE, R. C., STAPLE, T. W. and KARK, R. M. *Epinephrine eosinopenia in surgically induced Addison's disease.* J. Lab. and Clin. Med. 1952, **40**, 169.

- PERSKY, M., LINSK, J., ISAACS, M. and JENKINS, J. P. *Acute effects of intravenous hydrocortisone on glucose and insulin tolerance and levels of serum and urinary inorganic phosphorus.* J. Clin. Endocrinol. 1955, 15, 1247.
- POLLACK, H., MILLET, R. F., ESSEX, F. C., MANN, F. C. and BOLLMAN, J. L. *Serum phosphate changes induced by injection of glucose into dogs under various conditions.* Am. J. Physiol. 1934, CX, 117.
- SAMSON, P. C. and JACOBS, H. R. D. *Some chemical effects from constant intravenous epinephrine injection in dogs.* Am. J. Physiol. 1932, IC, 433.
- SOKHEY, S. S. and ALLEN, F. N. I. *The relationship in the changes in phosphate excretion caused by insulin and sugar.* Biochem. J. 1929, XVIII, 1170.
- SOMOGYI, M. *Studies of arteriovenous differences in blood sugar. I. Effect of alimentary hyperglycemia on the rate of extrahepatic glucose assimilation.* J. Biol. Chem. 1948, CLXXIV, 189.
- SOMOGYI, M. *Effect of epinephrine on the rate of glucose assimilation.* J. Biol. Chem. 1950, CLXXXVI, 513.
- SOMOGYI, M. *Mechanism of epinephrine hyperglycemia.* Endocrinology, 1951, 49, 774.
- SOSKIN, S., PRIEST, W. S. and SCHUTZ, W. J. *The influence of epinephrine upon the exchange of sugar between blood and muscle.* Am. J. Physiol. 1934, CVIII, 107.
- SOSKINE, S., LEVINE, R. and HECHTER, O. *The relation between the phosphate changes in blood and muscle, following dextrose, insulin and epinephrine administration.* Am. J. Physiol. 1941, CXXXIV, 40.
- STETTEN, D. JR. and KLEIN, B. V. *Studies in carbohydrate metabolism. V. Effects of adrenalin and insulin upon glycogenesis in rats.* J. Biol. Chem. 1945, CLIX, 593.
- STOLZ, F. *Synthesis of the active substance of the adrenal.* Chem. Ztg. 1906, 30, 981.
- SUTHERLAND, E. W. *The effect of the hyperglycemic factor of the pancreas and of epinephrine on glycogenolysis.* Recent Progress in Hormone Research. Ed. G. Pincus. 1950, V, 441.
- SUTHERLAND, E. W. *The effect of the hyperglycemic factor and epinephrine on enzyme systems of liver and muscle.* Ann. New York Acad. Sc. 1951, 54, 693.
- SUTHERLAND, E. W., WOSILAIT, W. D. and RALL, T. W. *The action of glucagon on liver phosphorylase.* Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 1956, 9, 179.
- SUTHERLAND, E. W. and WOSILAIT, W. D. *The relationship of epinephrine and glucagon to liver phosphorylase. I. Liver phosphorylase; preparation and properties.* J. Biol. Chem. 1956, CCXVIII, 459.
- TAKAMINE, J. *Adrenaline the active principle of the suprarenal glands and its mode of preparation.* Am. J. Pharm. 1901, 73, 523.

- THORN, G. W., KOEPF, G. F., LEWIS, R. A. and OLSEN, E. F. *Carbohydrate metabolism in Addison's disease*. J. Clin. Investigation, 1940, XIX, 813.
- THORN, G. W. and FORSHAM, P. H. *Clinical tests for adrenal cortical reserve*. *Progress in Clinical Endocrinology*. New York, 1950, p. 213.
- VOGT, M. *Observations on some conditions affecting the rate of hormone output*. J. Physiol. 1944, 103, 317.
- WEST, K. M. *Comparison of the hyperglycemic effects of glucocorticoids in human beings*. Diabetes, 1957, 6, 168.
- WIECHMANN, E. *Über die Glucosepermeabilität der peripheren Gewebe beim Adrenalindiabetes*. Deutsches Arch. klin. Med. 1927, CLIV, 296.
- WILENKO, G. G. *Über die Ursache des Adrenalindiabetes*. Arch. exper. Path. und Pharmacol. 1913, 17, 261.
- WILSON, D. L., FRAWLEY, T. F., FORSHAM, P. H. and THORN, G. W. *Functional relationship between pancreatic islets and adrenal cortex in man*. Proc. Am. Diabetes Ass. 1950, 10, 25.
- WINTERITZ, E. W. and LONG, C. N. H. *Participation of adrenal cortex in alterations in carbohydrate metabolism produced by epinephrine*. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 1952, LXXXI, 683.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
CHAPITRE PREMIER: <i>Mécanisme d'action de l'adrénaline</i> .	7
La glycogénolyse hépatique	7
La glycogénolyse musculaire	10
L'assimilation périphérique du glucose	11
Les variations du phosphore inorganique sérique . . .	13
Les variations de la kaliémie	15
CHAPITRE II: <i>Rapports de l'adrénaline avec les hormones hypophysaires et cortico-surréaliennes</i>	16
CHAPITRE III: <i>Expériences personnelles</i>	20
Méthode	20
Résultats	21
Discussion	33
Annexe: Renseignements sur les sujets soumis aux épreuves	37
BIBLIOGRAPHIE	39

